

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1945

THÈSE

N° 520

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Paul-Marie-Elie-Augustin GALMICHE

Ancien interne des hôpitaux de Paris

Croix de Guerre

né le 28 Août 1914, à EXIDEUIL-sur-VIENNE (Charente)

Présentée et soutenue publiquement le 22 Juin 1945

**La Résistance et la Perméabilité
des Vaisseaux Capillaires
et
la Vitamine P.**

Président : M. DONZELOT, Professeur

:—: Librairie Le François :—:
91, boul. St-Germain - PARIS (6°)

LA RÉSISTANCE ET LA PERMÉABILITÉ
DES VAISSEaux CAPILLAIRES
ET
LA VITAMINE P

ANNÉE 1945
—

THÈSE

N° —

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Paul-Marie-Elie-Augustin GALMICHE

*Ancien interne des hôpitaux de Paris
Croix de Guerre*

né le 28 Août 1914, à EXIDEUIL-sur-VIENNE (Charente)

Présentée et soutenue publiquement le 22 Juin 1945

**La Résistance et la Perméabilité
des Vaisseaux Capillaires
et
la Vitamine P.**

Président : M. DONZELOT, Professeur

:—: **Librairie Le François** :—:

91, boul. St-Germain - PARIS (6^e)

DOYENS HONORAIRES :

MM. H. ROGER, BALTHAZARD, ROUSSY

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BAR, BASSET, BEZANÇON, BRINDEAU, CARNOT, CHIRAY, CLAUDE, CLERC, A. COUVELAIRE, DELBET, HARTMANN, HEITZ-BOYER, JEANNIN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LENORMANT, MARION, MULON, OMBREDANNE, H. ROGER, ROUSSY, SANNIE, SEBILEAU, SEZARY, TANON,

DOYEN. BAUDOUIN

ASSEESSEUR. Léon BINET

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ.
	CADENAT.
	MONDOR.
	QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	LEVY-VALENSI.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	N...
	FIESSINGER.
	HARVIER.
Clinique médicale propédeutique	P.-VALLERY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	VILLARET.
	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL.
	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique urologique	FEY.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LIAN.
Histologie	CHAMPY.

Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA,
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine légale et Médecine du Travail	DUVOIR.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Pathologie expérimentale et comparée	BENARD (Henri).
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	AUBERTIN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), GIROUD (*Histologie*),
 JAYLE M. (*Chimie médicale*), LAROCHE G. (*Médecine générale*), OLIVIER (*Anatomie*)
 VERNE (*Histologie*)

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie	CORDIER.		GARCIN.
	N...		DE GENNES.
Anatomie patholog. ...	DELARUE.		HAGUENAU.
	M ^{lle} GAUTHIER-	Médecine générale ...	LELONG.
	VILLARS.		LENÈGRE.
Bactériologie	BONNET.		MARCHAL.
Chimie médicale	N...		MOLLARET.
	AMELINE.		MOUQUIN.
	FÈVRE.	Médecine légale	SOULIE.
	FUNCK-BRENTANO.		DESOILLE.
	MÈNÉGAUX.		DIGONNET.
Chirurgie générale ...	PATEL.	Obstétrique	LACOMME.
	SICARD.		SUREAU.
	N...		N...
	N...	Ophtalmologie	RENARD.
	N...	Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Histologie	BULLIARD.	Parasitologie	LAVIER.
Hydrologie	N...	Parasitologie coloniale	N...
Hygiène	N...	Pathologie expériment	LEMAIRE.
	BARIETY.	Pharmacologie	M ^{lle} J. LEVY.
	BERNARD (Et.)		N...
	BOULIN.	Physiologie	RICHET.
Médecine générale ...	BROUET.		N...
	CACHERA.	Physiologie médicale.	DESGREZ (H.).
	COSTE.	Thérapeutique	TURPIN.
	DELAY.	Urologie	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BASSET (*Chirurgie générale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*),
LE LORIER (*Obstétrique*), PIEDELIEVRE (*Médecine légale*),
VAUDESCAL (*Obstétrique*)

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

Clinique chirurgicale .	MM. GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES.	Clinique médicale ...	MM. ALAJOUANINE. CHEVALLIER. LAROCHE Guy. MOREAU.
Clinique obstétricale .	ECALLE.		
Clinique-oto-rhino-laryngologique.	HALPHEN.		

V. — CHARGÉS DE COURS

Puériculture	MM. LELONG.	Stomatologie	MM. DECHAUME.
Radiologie	LEDoux-LEBARD.		

Secrétaire de la Faculté .	MM. J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef ..	A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'en tend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A mon beau-père

MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ JEANNEL

Ancien interne des Hôpitaux de Paris,
Professeur au Muséum national d'Histoire naturelle,
Officier de la Légion d'Honneur

A mon Maître vénéré

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE AMEUILLE

Médecin de l'Hôpital Cochin,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur

La reconnaissance et l'affection que j'ai pour
lui, dépassent ce que je pourrais en dire.

A mon ami

MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN-LOUIS PARROT

Ancien interne des Hôpitaux de Paris,
Maître de recherches C.N.R.S.,
Chargé de cours à la Faculté de Médecine

Cette thèse doit son existence à notre vieille et
sincère amitié. Elle a été faite sous sa direction.

A mon Maître et Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. DONZELOT

Médecin de l'Hôpital Broussais,
Professeur de Clinique Cardiologique,
Chevalier de la Légion d'Honneur

En hommage respectueux pour l'honneur qu'il
m'a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A mes Juges de thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. CHABROL

MONSIEUR LE PROFESSEUR CL. VINCENT

A Monsieur Jean LAVOLLAY

Docteur ès-sciences,
Maître de recherches C.N.R.S.

En hommage et en remerciement pour les conseils
qu'il m'a prodigués.

**A mes Maîtres de la Faculté et spécialement
MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUVIERE**

qui fût mon premier Maître.

A mes Maîtres des Hôpitaux de Paris

STAGES

Mr. le Pr. P. CARNOT
Mr. le Pr. B. CUNEO
Mr. le Pr. E. CHABROL
Mr. le Pr. F.M. CADENAT

EXTERNAT

Mr. le Dr. M. DENIKER
Mr. le Dr. R. GOUVERNEUR
Mr. le Dr. P. AMEUILLE
Mr le Pr. L. de GENNES
Mr. le Dr. P. NICAUD

EXTERNAT en PREMIER

Mr. le Pr. R. MOREAU

INTERNAT

Mr. le Pr. F. COSTE
Mr le Dr. J. RACHET
Mr. le Dr. P. AMEUILLE

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. EVEN

Médecin des Hôpitaux de Paris
Médecin-Chef du Sanatorium de Champceuil

avec toute ma profonde reconnaissance.

INTERNAT

Mr. le Dr. N. PERON
Mr. le Pr. E. DONZELOT
Mr. le Dr. H. JANET
Mr. le Pr. A. SEZARY

A mes Maîtres de Conférence

M.M. les Drs. A. GROSSIORD, A. LAFITTE

Médecins des Hôpitaux de Paris

A mes camarades du 158^e Régiment d'Infanterie

A mes compagnons de captivité

A tous mes amis

AVANT-PROPOS

Au début d'une conférence à l'Association d'Enseignement des Hôpitaux libres, en juin 1944, M. le Professeur M. JAVILLIER a présenté la *vitamine P* comme le « fait nouveau » dont vient de s'enrichir notre connaissance des vitamines.

C'est, en effet, la dernière née de ces substances dont il est inutile de rappeler le considérable intérêt. Jeune encore, elle commence cependant à être assez bien connue. Après les premiers travaux de SZENT-GYÖRGYI, qui en a découvert la notion physiologique en 1936, elle a connu une période d'infortune; mais depuis 1940, c'est un regain d'actualité auquel on assiste, avec les travaux de Jean LAVOLLAY dans le laboratoire de M. JAVILLIER et les recherches de J.L. PARROT dans le Laboratoire et le Service du Dr. TINEL. Ces recherches chimiques, pharmacologiques, physiologiques et cliniques furent menées parallèlement.

Lorsqu'en Décembre 1943, sous l'amicale direction de J.L. PARROT, nous commençâmes à nous intéresser à son étude, l'épicatéchine venait d'être décrite comme le corps doué de la plus haute activité vitaminique P. Aujourd'hui, cette étape est peut-être sur le point d'être dépassée.

Au cours du travail que nous lui avons consacré, deux notions dont nous montrerons le rapport avec la vitamine P, se sont imposées à nous et nous avons cru bon de faire ici le point de ce qu'on appelle la *résistance capillaire* d'une part, la *perméabilité capillaire* de l'autre. C'est donc dans le développement même de l'ouvrage que nous exposerons nos *recherches personnelles*.

Les difficultés ne nous ont pas manqué. Les possibilités de travail ont été bien souvent fort réduites par les circonstances; les difficultés de fabrication industrielle ont fait que bien souvent nous avons manqué de produit de bonne qualité. Aussi, les lacunes ne manquent-elles pas et beaucoup de recherches que nous aurions voulu faire, sont-elles encore à l'état de projets.

Nous voudrions, au seuil même de l'exposé, dire tout ce que nous devons à M. J.L. PARROT qui nous a incité à faire de cette étude notre sujet de thèse et avec lequel nous avons travaillé en étroite et amicale

collaboration, à M. J. L. LAVOLLAY dont nous venons de dire le rôle important, à nos Chefs de service, M. le Professeur DONZELOT, M. le Docteur JANET, M. le Professeur SÉZARY, qui nous ont autorisé à poursuivre nos recherches alors que nous étions leur interne, à M. Hubert COTEREAU, interne en pharmacie qui a exécuté pour nous de nombreux dosages, enfin à tous ceux qui nous ont, à quelque titre que ce soit, facilité telle ou telle partie de notre travail.

Enfin, nous remercions très vivement la Société médicale des Hôpitaux de Paris qui nous a procuré les moyens matériels d'exécuter ce travail.

PREMIERE PARTIE

Histologie et Physiologie

I. — RAPPEL D'HISTOLOGIE ET DE PHYSIOLOGIE NORMALES

Il nous semble utile de rappeler brièvement, au début de cette étude, quelques notions d'histologie et de physiologie normales; non pas que nous voulions tenter d'écrire ne serait-ce qu'un bref résumé de ce qui est fort bien exposé dans nos traités classiques, mais parce que certains points que nous aurons à développer reposent sur des bases qu'il nous semble impossible, quoiqu'elles soient assez disparates, de ne pas évoquer.

HISTOLOGIE

A. KROGH que nous aurons souvent l'occasion de citer, a attiré l'attention sur l'étude des capillaires, au cours de ses conférences de YALE [83], en 1924, et depuis, l'intérêt qu'y ont apporté de très nombreux auteurs n'a cessé de croître. Il est juste de lui rendre ici un hommage particulier.

a. — *Le nombre des vaisseaux capillaires est énorme. Au niveau des muscles on en compte 2.000 par mm², ce qui représente, rien que pour les capillaires musculaires d'un homme, un vaisseau qui, s'il était unique, serait long de 100.000 km. et dont la paroi couvrirait 6.300 m².*

Ces deux chiffres donnent à penser l'importance des échanges qui ont lieu au niveau de la vaste surface unicellulaire que représente la totalité des vaisseaux capillaires du corps humain. Ils contiennent la majeure partie de la masse sanguine qui peut même y loger en entier (choc mortel par vasodilatation périphérique, LAUBRY et TZANCK). En outre, les capillaires sont « harmonieusement » dispo-

sés, de telle sorte que la distance du vaisseau au point du tissu qu'il doit nourrir, est très faible et en rapport inverse avec le métabolisme dudit tissu.

b. — La structure de la paroi capillaire.

En dehors de l'endothélium, fait de cellules aplaties à noyaux peu épais et parallèles à l'axe du vaisseau, la paroi capillaire comprend un réseau de cellules non jointives mais anastomosées entre elles, qui revêt le tube endothélial de ses mailles. Ce sont ces cellules que ROUGET décrit en 1873 et auxquelles il rapporta la contractilité des vaisseaux capillaires. Mais cette importante découverte, quoique confirmée par MAYER et par STEINACH et KAHN, passa inaperçue et ce n'est qu'en 1922 que WINTRUP, élève de KROGH, les découvre à nouveau, en entreprenant l'étude détaillée par de belles recherches qui ont emporté la conviction de la majorité des auteurs.

Leur caractéristique est d'être contractiles. Lorsqu'elles se rétractent sur elles-mêmes, elles deviennent plus réfringentes, leur noyau bombe dans la lumière vasculaire, des incisures plissent la paroi du vaisseau, dans lesquelles on voit bientôt apparaître leurs fines ramifications. Plus tard, elles deviennent si opaques que leur détail intime perd de sa netteté. Quelques auteurs, notamment KLEMENSIEWICZ, persistèrent cependant à nier la contractilité des cellules de ROUGET.

Récemment ZWEIFACH (1934), MICHEL (1936), NAGEL (1937) ont repris l'étude des cellules endothéliales dans la contractilité du vaisseau capillaire et leur attribuent même le rôle primordial. JONES (1936) va même jusqu'à nier la contractilité des cellules de ROUGET et WINTRUP.

Quoiqu'il en soit, l'existence même des cellules de ROUGET n'est pas niable et quel que soit le rôle qu'on leur attribue, on peut considérer le capillaire comme étant constitué d'un tube continu unicellulaire, qu'on aperçoit à travers les mailles assez larges du réseau périthélial formé par les cellules de ROUGET. Signalons qu'il existe des différences de structure suivant l'espèce animale ou suivant l'organe considéré (capillaires du foie).

Enfin, il faut insister sur le fait que les cellules endothéliales sont jointives et que la paroi vasculaire ne présente pas de solution de continuité. On est donc amené à penser que tout ce qui pourra passer du capillaire vers le milieu environnant, n'a que deux possibilités: ou bien traverser les cellules pariétales; c'est ce qui est en général admis pour la filtration des substances non organisées et c'est dès lors de la perméabilité que nous parlons, ou bien passer entre deux cellules pariétales, soit en s'insinuant activement entre elles (globules blancs), soit (globules rouges) en faisant irruption dans la brèche créée par la désunion de deux cellules et il s'agit alors de *fragilité capillaire*.

c. — *Innervation*. — Il est aujourd'hui devenu banal de parler de cette innervation propre des capillaires qui n'est pratiquement plus discutée et qui semble avoir été discernée pour la première fois par BEALE en 1860. Mais il est par contre bien difficile d'en donner une description morphologique précise.

On trouve, en général, le long du vaisseau deux fibres amyéliniques qui s'anastomosent en un réseau peu serré, soit entre elles, soit avec les fibres des vaisseaux voisins. On ne voit pas de ganglions ni de cellules nerveuses.

Cette innervation capillaire ne paraît pas être le simple prolongement des fibres sympathiques artériolaires. Nous verrons en effet que l'innervation capillaire est en partie tout au moins, indépendante de l'innervation artériolaire et souvent en discordance avec elle. Il est possible aussi qu'elle dépende non seulement du système végétatif mais encore du système cérébro-spécial par l'intermédiaire des racines postérieures dont la section supprime les réactions vasodilatatrices.

C'est cette dualité d'innervation qui explique, pour une part, l'indépendance relative du système capillaire.

Nous retrouverons à la physiologie ces différentes notions.

d. — *Dispositions des capillaires cutanés*.

Ceux-ci sont nettement moins nombreux (40 par mm^2) que les capillaires musculaires. Toutefois, chaque papille contiendrait une anse vasculaire avec ses deux branches, artérielle (étroite) et veineuse (plus large), dont la longueur varierait de 0,2 à 0,4 mm. Ces capillaires naissent d'un plexus artériel subpapillaire à mailles serrées décrit par SPALTENHOLZ en 1893. Les branches veineuses vont à un premier plexus veineux, également subpapillaire mais plus près des papilles que le plexus artériel, constitué de veinules très fines, sans valvules et de calibre régulier (environ quelques centièmes de mm de large). Ce premier plexus veineux est à son tour drainé par une série de 3 plexus plus profonds, dont les veinules deviennent moins ténues, et ce n'est qu'au niveau du plus profond (le 4ème) qu'elles se trouvent pourvues de valvules.

Si nous insistons sur cette disposition veineuse c'est que les capillaires étant peu nombreux et les veines très étroites, on admet généralement que les échanges se continuent au niveau de ces dernières (sorte de « capillaires géants ») ; d'ailleurs si la transition entre artériole et capillaire est nette, il est beaucoup plus difficile de dire où commence la veinule. En outre, les veinules sont contractiles et possèdent une riche innervation. Dans l'ensemble néanmoins, la surface d'échange reste faible (1 à 2 cm^2 pour 1 cm^2 de peau), ce qui est

en relation avec le métabolisme réduit et peu variable des téguments.

KROGH ne croit guère à l'existence des « vasa serosa » de COHNHEIM (vaisseaux où ne passerait que le plasma et non les globules rouges) ni à celle des « canaux dérivatifs » de SUQUET (1862) et de HOYER (anastomoses artérioloveinulaires). Mais, l'existence de ces derniers a été confirmée plus récemment par nombre d'auteurs et en particulier par MASSON (1924).

Ce sont des anastomoses de 10 à 102 de diamètre, comprenant trois parties : artérielle étroite, intermédiaire et veineuse élargie. Elles sont spécialement nombreuses au niveau de la peau. En outre, ces formations possèdent une riche innervation (« glomus neuro-myo-artériels » de MASSON) et seraient capables de percevoir les distensions et les contractions de la media. Elles possèdent des contractions rythmées autonomes et le flux sanguin qui les traverse est donc intermittent. L'adrénaline les contracte, l'histamine les dilate. Elles interviendraient surtout dans la régulation thermique mais elles agissent aussi sur la pression sanguine locale et sur la nutrition tissulaire. CLAUDE BERNARD avait déjà, en 1867, insisté sur leur rôle de régulation et sur leur contractilité.

PHYSIOLOGIE

La physiologie des vaisseaux capillaires a été l'objet, depuis 25 ans environ, d'un nombre considérable de travaux et nos connaissances quoique encore bien imparfaites, ont grandement progressé. Elles ont été abordées par les différents auteurs sous les angles les plus variés; aussi n'en retiendrons nous ici que quelques points particuliers.

a. — La circulation du sang est plu rapide au centre du vaisseau où circulent les globules rouges que sur les bords où circulent le plasma et les globules blancs.

La vitesse de cette circulation est *uniforme* et lente: environ 0,5 mm à 0,8 mm seconde. Si on la compare à la vitesse de circulation dans l'aorte qui est de 100 mm seconde, on arrive à ce résultat que si tous les capillaires étaient réunis en un seul vaisseau, sa surface de section serait 500 fois plus grande que celle de l'aorte. •

La diapédèse (MAGENDIE) est active. Les globules blancs progressent attirés par leur tactisme particulier et s'insinuent entre les cellules endothéliales.

Il n'existe pas de stomates et les globules rouges ne peuvent passer que par effraction. Ce qu'on a appelé l'érythrodiapédèse est toujours un phénomène pathologique.

La pression est variable et beaucoup plus en rapport avec la pression veineuse qu'avec la pression artérielle et ses modifications sys-

toliques et diastoliques. La plus grosse chute de pression se produit, en effet, au niveau des artérioles et elle est d'autant plus considérable que la différence de calibre entre artère et artériole est plus grande. Toutefois, la pression capillaire est toujours positive et de l'ordre de 1 cm de Hg. C'est ainsi, que pour KROGH, MISS CARRIER et REHBERG, elle est de 4 à 10 cm d'eau, pour LANDIS de 10 cm d'eau dans la branche veineuse de l'anse capillaire, de 14cm.5 d'eau dans la branche artérielle.

b. — *La vasomotricité des capillaires*, c'est-à-dire leur contractilité active a remplacé complètement les anciennes théories pour lesquelles les capillaires étaient simplement passifs et leur changement de calibre des conséquences directes des variations de pression sanguine; théories d'ailleurs parfaitement illogiques et qui s'accordaient mal, par exemple, avec l'énorme différence qu'il y a entre les besoins d'un organe au repos et ceux d'un même organe en travail.

C'est STRIKER qui semble avoir discerné le premier, en 1865, que les capillaires possédaient une motilité propre, et pour lui, la diminution de calibre serait due à un épaississement de la paroi. Depuis de nombreux auteurs, notamment CONHEIM, STEINACH et KAHN, EB-BECKE, DALE et RICHARDS, KROGH ont bien montré que cette contractilité est indéniable. Récemment, la question a encore été débattue et on trouvera une excellente mise au point de cette question dans les rapports de MALMEJAC [118] et de HERMANN [69] à l'Association des Physiologistes (1939). C'est ainsi qu'on peut considérer :

Des réactions de dilatation ; ce sont celles qui sont dues, soit à une excitation mécanique, soit à la qualité du sang circulant dans les vaisseaux (on sait que CO_2 , les acides et en particulier l'acide lactique, l'anoxhémie sont dilatateurs), soit à la production de substances chimiques spécifiques (histamine, acétylcholine) ou encore à la chaleur, à la lumière (FINSEN) à certains « poissons capillaires » (HEUBNER) parmi lesquels nous retiendrons les sels d'or et d'arsenic, l'émétine, le luminal et certains gaz de combat (O. MULLER) etc.

D'autre part, *des réactions de contraction*; ce sont celles qui sont dues au froid, à l'oxygène, à l'adrénaline, à la vasopressine du lobe postérieur de l'hypophyse, dont KROGH et ses élèves ont bien montré qu'elle était l'hormone par excellence des capillaires.

Le calibre du vaisseau se modifie sous l'influence de ces divers facteurs, mais on n'a pas de mensurations précises, d'autant que les causes d'erreurs sont nombreuses. Le nombre des vaisseaux est également en rapport avec leur motricité. Tous ne sont pas ouverts en même temps, ainsi qu'il est facile de s'en rendre compte par la capillaroscopie. C'est ainsi qu'il est beaucoup plus élevé dans un or-

gane en travail que dans un organe au repos, au niveau duquel beaucoup de capillaires demeurent inapparents, parceque vides de sang (KROGH, sur le muscle strié).

Ces deux derniers facteurs tiennent sous leur dépendance le débit de la circulation, et les variations de volume de la masse sanguine contenue seront considérables. De même la surface endothéliale variera beaucoup suivant l'état de vasoconstriction ou de vasodilatation. Les échanges pourront donc être eux-mêmes facilement mis en rapport avec les nécessités du travail à accomplir.

c. — Quel est le mécanisme régulateur de ces variations?

Il est double, *humoral* d'une part et *nerveux* de l'autre.

Humoral. — Pour KROGH c'est là qu'il faut voir le facteur principal. Avec REUBERG, il a montré que c'est un principe circulant dans le sang qui vient modifier, en l'accroissant, ce qu'on a appelé le tonus vasculaire, que ce principe n'est pas l'adrénaline mais une hormone post-hypophysaire qui agirait sur les cellules de ROUGET. Il en a apporté toutes sortes de preuves et le fait est maintenant devenu classique. Il s'agit là d'un mécanisme hormonal; nous en rapprocherons l'action des métabolites circulants: CO_2 , acides; de l'anoxémie, qui agissent dans le sens de la dilatation et expliquent la vasodilatation fonctionnelle.

Nerveux. — C'est ainsi que les reflexes de contraction disparaissent après ablation des ganglions sympathiques, que les réflexes de dilatation cessent après ablation des ganglions spinaux. Nous avons à envisager ici d'abord le système végétatif, sympathique et parasympathique, ensuite les fibres douées de fonctions végétatives qui sont contenues dans les racines postérieures TINEL, UNGAR, GROSSIORD, J.L. PARROR et qui seraient pour J.L. PARROR de nature végétative parfaitement distinctes des fibres sensibles.

Donc, l'excitation nerveuse pourra se faire par trois voies: sympathique, parasympathique, racines postérieures. L'excitation sympathique amène la contraction, l'excitation parasympathique ou celle des racines postérieures la dilatation. En outre, il nous faut signaler le rôle qu'on fait jouer aux appareils nerveux autonomes intramuraux, dont l'existence n'est cependant pas absolument démontrée (HERMANN [69]).

Mais, il ne faut pas séparer ces deux mécanismes régulateurs et établir entre eux de cloison étanche, car la notion bien établie des *intermédiaires chimiques* tend à nous ramener à une conception plus uniciste. C'est ainsi que le sympathique agit par libération locale d'adrénaline, le parasympathique par libération d'acétylcholine et les racines postérieures par un intermédiaire discuté (G. UNGAR,

J.L. PARROT). L'excitation nerveuse se réduirait ainsi à une excitation chimique.

On peut voir dans la triple réaction de LEWIS un exemple de la difficulté qu'il y aurait à séparer d'une manière trop stricte, dans un même phénomène ce qui est dû à l'excitation chimique et ce qui est dû à l'excitation nerveuse.

La vasodilatation localisée au point d'excitation et la papule d'œdème qui l'entoure sont certainement dues à la simple action locale de l'histamine mise en liberté par l'excitation mécanique ; mais l'auréole rouge de vaso-dilatation qui se propage tout autour n'est provoquée, par une libération secondaire d'histamine, que sous l'action d'un *reflexe d'axone* exigeant l'intégrité fonctionnelle des fibres nerveuses venues de la racine postérieure ; elle est supprimée en effet par la section et la dégénérescence des troncs nerveux et des racines postérieures.

d. — *L'indépendance de réaction* des capillaires est une notion capitale. On sait que l'adrénaline qui contracte les artérioles, peut dilater les capillaires. Le comportement des capillaires n'est donc en rien lié à celui des artérioles, il est indépendant et réagit souvent à l'inverse du système artériolaire. L'excitation pathologique, par exemple, peut être la même, l'un et l'autre système conserveront leurs réactions propres et c'est en se basant sur cette notion que TINEL a pu grouper les syndromes vasomoteurs en quatre groupes principaux :

Vasoconstriction artériolaire et capillaire, = ischémie, doigt mort (phase ischémique initiale des crises de la maladie de RAYNAUD).

Vasodilatation artériolaire et capillaire, = causalgie, crises de l'érythromélalgie, injection d'acétylcholine, sympathectomie périartérielle.

Vasodilatation capillaire paralytique et vasoconstriction artériolaire, = acrocyanose, livedo, phase asphyxique des crises dans la maladie de RAYNAUD, cyanose consécutive aux paralysies des troncs nerveux.

Vasodilatation artériolaire et vasoconstriction capillaire, = peau chaude et blanche des œdèmes angio-neurotiques, acromélalgie de WEIR-MITCHELL.

Pour beaucoup d'auteurs, la vaso-motricité des capillaires serait régie par les appareils de l'extrême périphérie et cette régulation serait indépendante de tout contrôle central. C'est là ce qui expliquerait leur indépendance.

c. — Quelques particularités des *capillaires cutanés* chez l'homme nous retiendront enfin. L'étude capillaroscopique préconisée par LOMBARD (1912) permet de voir comment la branche veineuse, de l'anse capillaire est plus large et plus longue que la branche arté-

rielle, comment tel capillaire jusque là inapparent parce que vide de sang, se remplit et se dessine alors que tel autre disparaît, sans qu'aucune excitation soit intervenue.

L'étude de l'excitation douloureuse et mécanique de la peau par une pointe acérée montre qu'il se produit deux réponses distinctes:

La réponse locale (raie rouge) centrale qui est la réaction propre de dilatation mécanique des vaisseaux excités, autour de laquelle se manifestent des phénomènes dus à des réflexes d'axone (bourrelet oédémateux dermographique); ceux-ci persistent si l'on provoque l'anesthésie des troncs nerveux ou même après leur section tant que ne s'est pas produite leur dégénérescence; mais ils disparaissent en cas d'anesthésie locale sous-cutanée ou après la dégénérescence des troncs nerveux sectionnés.

La pâleur posthémorragique est due, non seulement à la dilution sanguine mais aussi à la vasoconstriction; dans la pléthore sanguine au contraire il y a vasodilatation. Les variations de volume sont d'ailleurs au niveau de la peau d'assez peu de secours, puisque le sang contenu dans les vaisseaux de la peau représente environ 2 à 3 p. cent de la masse totale.

*
* *

Ces quelques notions d'histologie et de physiologie capillaires succinctement rappelées, il nous reste à dire quelques mots de la physiologie du système lacunaire. La paroi capillaire n'est en effet qu'une membrane qui sépare le sang du milieu intérieur.

C'est ici le lieu, après avoir rendu hommage à Claude BERNARD qui a défini le milieu intérieur, de mettre en vedette l'œuvre de CH. ACHARD [4] qui a si magistralement décrit la physiologie de ce qu'il a appelé le «système lacunaire».

Nous n'avons rien dit de son histologie qui est pour ainsi dire virtuelle, car il est fait de tous les interstices tant intercellulaires que conjonctifs de toutes les cavités anatomiques.

Ce vaste système, dont le volume est susceptible de varier beaucoup a une capacité d'environ 12 litres, 17 p. cent des liquides totaux du corps (CACHERA, BARBIER [17]). Il contient le « milieu intérieur », qui sert de nourriture à tous les tissus, dont il évacue en outre les déchets. Sa composition est peu différente du plasma sanguin quant aux cristalloïdes, au glucose, à l'urée, mais elle est infiniment plus pauvre en protéines (l'albumine y étant plus abondante que la globuline) et aussi en lipides.

Cette composition est très fixe, c'est une véritable constante physiologique où ne se manifesteraient point les brusques variations

qu'on observe dans le sang. Sa circulation est lente; bref, les cellules qui y baignent peuvent s'y adapter aisément. C'est le réservoir où tout vient s'accumuler: l'eau (MAYER [24]), les colorants (ACHARD et LOEPER). C'est enfin la soupape qui permet aux variations de volume de ne pas créer de variations importantes de pression. La compression des membres inférieurs produit une certaine dilution sanguine (BIER) l'absorption d'une grande quantité d'eau s'amortit dans le système lacunaire avant d'être éliminée par le rein. La masse liquide du milieu vital se déplace donc facilement du système vasculaire au système lacunaire et vice-versa. Ce sont ces variations que règlera la perméabilité capillaire, facteur de filtration au même titre, comme nous le verrons, que la pression hydrostatique ou la pression osmotique de ces deux milieux liquides que sépare la paroi du vaisseau.

Ces quelques points succinctement rappelés, nous étudierons en détail dans les deux chapitres suivants, deux aspects particuliers de cette physiologie capillaire:

La résistance capillaire (R.C.)

La perméabilité capillaire (P.C.)

II. — LA RESISTANCE CAPILLAIRE

C'est là un des points les moins étudiés de la physiologie des capillaires. Aussi avant d'essayer d'en dégager le sens passerons-nous en revue les principaux travaux qui s'y rapportent et dont les résultats nous permettront peut-être d'y arriver. Ensuite nous décrivons les méthodes de mesure, dont nous pouvons déjà dire qu'il en existe 2 groupes principaux: par *aspiration* et par *compression*. Enfin nous envisagerons les résultats.

A. HISTORIQUE

Ce n'est pourtant pas une question très nouvelle. Dès 1907 HECHT [68] s'intéresse aux circonstances dans lesquelles les capillaires se rompent spontanément et à la force qu'il faut déployer pour obtenir leur rupture. Il utilise une méthode par aspiration. La même année, BIER montre que la compression du bras par un lien entravant notablement la circulation de retour et ménageant la circulation artérielle, peut déterminer de multiples extravasations. En 1911, WEILL et CHALIER décrivent le « signe du lacet » qui nous est resté. Puis en 1912 RUMPELL et LEEDE [157], se servant comme agent compresseur d'un manchon de RIVA-ROCCI, retrouvent ce signe du lacet qu'ils décrivent comme pathognomonique de la scarlatine, ce qui est une erreur; ce n'est que la mise en évidence de la tendance ecchymotique de cette affection qu'on observe spontanément aux plis de flexion (signe de PASTIA). En 1914 HESS et FISCH [70] introduisent une notion de mesure plus précise. Ils appliquent sur le bras un manchon pneumatique qu'ils gonflent jusqu'à obtention de la cyanose et de la suppression du pouls (donc pression variable suivant les cas). Ils maintiennent cette pression pendant trois minutes. Si au moins dix pétéchies apparaissent après le lever du brassard, ils disent que leur signe est positif et cela est fréquent dans le scorbut. Plus tard FRUGONI, WEISSMANN, STEPHAN (1920) OUNELL (1928) utilisent ce test, soit chez la femme dans la période prémenstruelle, soit dans les avitaminoses (notamment avitaminose C), soit encore les intoxications, les maladies du système réticulo-endothélial, des glandes endocrines la maladie d'OSLER, l'hypertension. En 1939 J. ROSKAM [155] consacre à cette question un rapport au Congrès français de Médecine (Montpellier). Il utilise personnellement une contrepression égale

$Ma + ma$

à ——— pendant quinze minutes (car le signe est d'autant plus positif que la pression est plus élevée).

Ce sont là les premières tentatives de mensuration. Le signe du laccet, simple et précieux, a le grave défaut en effet de ne donner aucune appréciation quantitative nette et sa lecture est souvent difficile.

En 1930, F. VON BORBELY [18] apporte une méthode à laquelle son nom est à juste titre resté attaché et qui est encore la plus employée. Sa technique est précise (voir plus loin); elle consiste à mesurer la dépression minima qui suffit, en une surface et en un temps donnés dans une région toujours la même, à rompre les capillaires cutanés et à faire apparaître des pétéchies. Évaluée en cm. de Hg. cette dépression-limite mesure la résistance des capillaires. C'est la méthode par aspiration type dont nous verrons dériver d'autres. BORBELY étudie d'emblée avec beaucoup de précision les variations physiologiques, pharmacologiques et pathologiques de cette résistance.

En 1931, G.F. GÖTHLIN [61] d'Upsala, qui semble n'avoir pas eu connaissance du travail de BORBELY, décrit une méthode plus directement en rapport avec les tentatives des premiers auteurs. C'est ici la pression artérielle qui est utilisée comme agent de rupture. Dans une technique très précise, GÖTHLIN expose comment en comprimant le bras à des pressions successives, pendant un temps donné (15 minutes), il existe une pression pour laquelle apparaissent au lever du manchon compresseur un petit nombre de pétéchies dans une surface déterminée à l'avance (*).

Son étude est très précise, il envisage la valeur de la compression à exercer, les variations dues à la pression artérielle et considère comme nécessaire l'emploi d'une compression inférieure à la pression diastolique. Il se sert de son test pour étudier le standard minimum de vitamine C à introduire dans l'alimentation. C'est là le deuxième type de méthode de mesure de la résistance capillaire dont d'autres dériveront.

C'est à cette époque que N. FIESSINGER, envisageant les différentes manifestations de la fragilité capillaire, crée le terme de « méiopraxie » de dilatation, de perméabilité, et de *rupture* qui nous intéresse ici.

En 1936, ARMENTANO, BENSATH, BERES, RUSZNYAK et SZENT-GYÖRGYI, [6] emploient la méthode de BORBELY pour contrôler l'efficacité de la vitamine P, dont ils viennent de créer la notion: et de cette époque datent les relations entre les deux questions de résistance capillaire et vitamine P. (cf. 2ème partie). Depuis les Hongrois, presque tous les auteurs ont traité ces deux questions simultanément. Mais nous si-

(*) Par exemple si pour 35 mm Hg il apparaît 4 pétéchies GÖTHLIN dit : signe + 35,4 (cf. plus loin).

gnalerons dès maintenant qu'elles sont cependant relativement indépendantes.

En 1939, SCARBOROUGH [161] utilise les deux méthodes d'aspiration et de compression à l'étude la vitamine P. Il montre que la fragilité capillaire est accrue (c'est-à-dire la R.C. diminuée) chez les faméliques et carencés. Mais surtout C.E. ZACHO [186], utilisant la méthode de BORBELY sur le cobaye, apporte une contribution essentielle à la double question de la résistance capillaire et de la vitamine P, en faisant une étude minutieuse de la R.C. du cobaye normal et du cobaye scorbutique et de leurs variations sous l'influence d'extraits de fruits préparés selon la méthode de SZENT-GYÖRGYI. (*)

En 1940, W. ZAHORSKI [187] décrit avec GORECKI un appareil qui a le mérite de pouvoir mesurer à la fois la résistance capillaire et la perméabilité capillaire. Son principe quant à la mesure de la R.C. est exactement celui de BORBELY: nous le retrouvons au chapitre de la perméabilité capillaire.

Depuis H. FRANKE [57] RUDEL [156] TEY [174] LAVOLLAY, SEVIN J.L. PARROT et P. GALMICHE [140] CARA [24] ont également adopté la méthode de BORBELY pour l'étude de la R.C. et nous insistons sur l'importance du mémoire de H. FRANKE que nous aurons souvent à citer et qui contient une abondante bibliographie.

Par contre CORTEEL et DEJARDIN [32] sont revenus à une méthode inspirée de celle de GÖTHLIN, où l'on retrouve en outre des idées sur les rapports de la R.C. et de la tension artérielle déjà émises par ROSKAM [155] et LEVRY. Ce dernier a consacré toute une série de publications [109-110-111] à l'étude du classique signe du lacet chez les hypertendus.

On voit donc par cet exposé historique que c'est en quelque sorte en deux étapes que s'est déroulée l'évolution des idées sur la résistance capillaire. Avant 1914 ce sont les premiers essais de mesure, il sont surtout en relation avec l'étude de la vitamine C, des affections sanguines et hépatiques. Depuis 1930 c'est un regain d'actualité, les travaux sont plus nombreux, des méthodes précises sont mises au point et l'étude de la R.C. se lie (1936) à celle de la vitamine P.

(*) La R. C. du cobaye normal est d'au moins 10 cm. de Hg. On peut la considérer comme abaissée au-dessous de 8 cm. de Hg. C'est le cas général chez le cobaye scorbutique, chez qui la vitamine C ne la relève pas. La vitamine P seule n'empêche pas la mort mais la survie est plus longue, les hémorragies cessent en 2 jours, la R. C. revient à la normale en 7 jours.

B. MÉTHODES

1°. MÉTHODES APPROXIMATIVES. Ce sont les plus anciennes. C'est le « signe du lacet » et ses variantes dont nous citerons rapidement quelques unes.

a. *Signe du lacet* de WEILL et CHALIER: un lien élastique entrave au niveau du bras la circulation de retour sans supprimer le pouls. Après 10 minutes d'application on regarde si des pétéchies apparaissent au pli du coude (signe+) ou non (signe—).

b. RUMPELL et LEEDE [157] remplacent le garrot par un manchon de RIVA-ROCCI. On mesure ainsi avec précision la contre pression exercée.

c. HESS et FISCH [70] utilisent soit un manchon soit un tourniquet et, sans tenir compte de la valeur absolue de la contre pression exercent pendant 3 minutes une striction suffisante pour obtenir la cyanose et l'arrêt du pouls (ce qui est une erreur, car on voit mal la force qui agit, la pression artérielle étant supprimée).

d. STEPHAN exerce une pression de 70 mm de Hg, si la tension artérielle est normale, pendant 5 minutes.

e. ROSKAM enfin préconise une contrepression égale à $\frac{Ma + ma}{2}$

pendant 15 minutes. [155].

2°. MÉTHODES QUANTITATIVES PAR DÉPRESSION, type : méthode de BORBELY.

a. *Principe* [140]. — La rupture des capillaires est obtenue par une certaine dépression qu'une petite ventouse exerce sur la peau. Deux facteurs sont mesurés : la durée et la grandeur de cette dépression. Supposons d'abord que la durée soit relativement longue, la valeur de la dépression correspondant à la rupture capillaire est indépendante de la durée, c'est ce que l'on pourrait appeler la *dépression de base*. Au contraire pour une durée brève, il faudra exercer une dépression d'autant plus élevée que cette durée sera plus courte. Plus exactement si l'on porte en abscisse le temps et en ordonnée la valeur de la dépression, les points correspondant au seuil de rupture dessineront une courbe analogue à l'hyperbole équilatère, si fréquente en biologie (figure 1).

En pratique, on ne se propose pas de construire entièrement cette courbe, mais seulement d'en déterminer un point caractéristique. Celui-ci se trouve au voisinage de la région au delà de laquelle la dépression de rupture ne diminue plus sensiblement; or pour atteindre cette région, il faut une durée d'au moins 1 minute. On convient alors de mesurer la résistance des capillaires par la plus petite dépression qui suffit à les rompre lorsqu'elle est exercée pendant une minute.

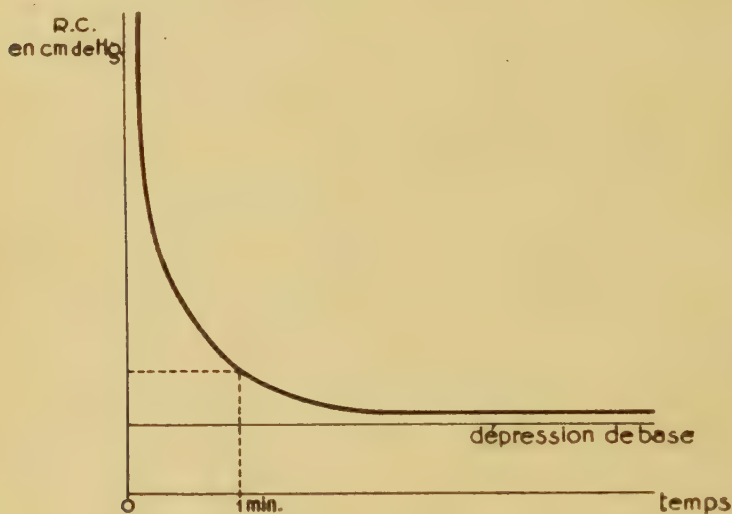


Figure n: 1 d'après H.FRANKE

Des facteurs secondaires interviennent qui font varier cette pression. Nous les envisagerons plus loin. Pour donner une idée précise nous dirons qu'avec cette méthode, en utilisant une ventouse cylindrique de 2 cm. de diamètre et en nous plaçant dans la région sous-claviculaire, on trouve, chez le sujet normal, qu'il faut, pour faire apparaître des pétéchie une dépression d'environ 30 cm. de Hg. Retenons que cette durée de 1 minute est généralement insuffisante pour atteindre la dépression de base. Pour mesurer celle-ci il faudrait une durée de 2 ou 3 minutes et cet allongement considérable de la mesure n'augmenterait que fort peu sa précision. En pratique, la durée de 1 minute donne une approximation suffisante. Il est clair qu'une durée plus courte (15 secondes par exemple) fournirait des chiffres plus élevés et surtout beaucoup moins précis.

Ce n'est pas là une méthode très précise, mais ses résultats sont

cependant très significatifs, car les variations (cf. plus loin) sont très supérieures aux erreurs de mesure.

b. Appareils et techniques.

1. *Appareil de BORBELY* [18]. — F. VON BORBELY utilise une petite ventouse de verre, cylindrique, d'un diamètre de 2 cm., dont les bords rodés et vaselinés adhèrent bien à la peau. Cette ventouse est reliée à un manomètre à mercure et à un appareil à dénivellation de mercure qui permet d'établir une dépression dans la ventouse.

La ventouse est appliquée successivement en des points *différents* mais voisins, d'une *même* région; on exerce la dépression chaque fois pendant une minute. On procède par tâtonnement et on note la valeur de la dépression pour laquelle apparaissent 2 ou 3 pétéchies (*) alors qu'une dépression légèrement inférieure ne rompt pas les capillaires. Il ne faut tenir compte ni d'une pétéchie isolée qui peut apparaître au-dessous du seuil, ni des pétéchies marginales dans la production desquelles interviennent des phénomènes de friction. On sait (BIER) qu'une dépression exercée sur la peau provoque une vasodilatation; cette dernière peut être assez gênante et il est bon de recourir alors à la vitro-pression.

De même, il peut apparaître, surtout chez le nourrisson un œdème local qui gênera la lecture et même faussera les résultats; on en tiendra compte. Les peaux sèches, ichtyosiques, squameuses, pigmentées celles qui présentent l'« érythème du décolleté » de Brocq, adhèrent mal à la ventouse (utilité du vaselinage des bords), ou créent des difficultés de lecture.

En pratique, on note deux chiffres : l'un correspond à la plus grande dépression qui n'amène pas la rupture des capillaires et l'autre à la plus petite dépression qui la provoque toujours. Ces deux chiffres sont habituellement différents de 1 cm. de Hg. La moyenne donne la valeur de la résistance capillaire. L'erreur absolue est alors au plus égale à 0.5 cm de Hg. et l'erreur relative pour une résistance de 25 cm par exemple est au plus égale à ± 2 à 3 p. cent. Une plus grande précision est généralement illusoire et d'ailleurs inutile. Telle quelle, elle nécessite déjà de bonnes conditions de mesure. Pour BORBELY la région de choix est la région sous claviculaire, au niveau de laquelle il trouve une résistance capillaire moyenne de 19 cm de Hg.

2. *Appareil de H. FRANKE* [57]. — FRANKE introduit une modification qui, à notre avis, constitue une complication et donne des résul-

(*) Certains auteurs comme BOURNE exigent la réalisation d'un véritable hématome.

tats différents. Son appareil a l'avantage d'être portatif (quoique encore lourd et fragile). La ventouse est reliée à un système à dénivellation de mercure, dont une des branches sert de manomètre. En manœuvrant le réservoir mobile, on élève le mercure jusqu'à un certain niveau du manomètre. On ferme un robinet d'accès à la ventouse et on ramène le mercure au 0 de l'appareil. Il existe déjà une certaine dépression dans la branche manométrique, en relation avec la ventouse, mesurée par la différence des niveaux de mercure. On applique la ventouse et on la met en communication en ouvrant le robinet (le niveau de Hg. accuse une légère baisse). On étalonne l'appareil par des mesures successives et on obtient une courbe à laquelle on se rapportera. On cherche alors la dépression de rupture et on note sa valeur relative; on obtient sa valeur absolue en consultant la courbe d'étalonnage.

FRANKE obtient ainsi des chiffres inférieurs à ceux de tous les autres auteurs, par exemple 14 cm de Hg. dans la zone sous-claviculaire.

3. *Appareil de GORECKI-ZAHSRSKI [187]*. — Celui-ci est également assez compliqué, puisqu'il peut servir à la fois à la recherche du « signe ecchymotique » en rapport avec la R.C. et du « signe œdémateux » en rapport avec la perméabilité capillaire (cf. chap. III). Au point de vue de la résistance capillaire, le principe est exactement celui de BORBELY: une ventouse reliée à un manomètre et à un appareil à dénivellation de mercure. L'utilisation est simple et s'en fait comme avec l'appareil de BORBELY. On obtient ainsi des dépressions de rupture de 30 à 40 cm de Hg au niveau de l'avant-bras.

4. *Appareil de laboratoire*. — Tous les auteurs depuis HECHT ont eu très simplement recours pour créer la dépression, à la trompe à eau. Celle-ci donne toutefois des oscillations brusques et il y a intérêt à notre avis à intercaler entre elle et le manomètre une « chambre à vide » d'une assez grande capacité (500 cc par exemple), qui servira d'amortisseur et permettra même, à condition de procéder par dépressions *progressivement* décroissantes, de se passer dans une certaine mesure de la trompe à eau et de se porter auprès du malade.

5. *Appareil de Tey [174]*. — Simplification importante qui réduit l'appareil à de petites dimensions, le rend portatif et aisément maniable. L'appareil de Tey comporte une ventouse, reliée par des connexions de caoutchouc et un tube en Y d'une part à un manomètre métallique et d'autre part à une pompe à main inversée, munie d'une soupape.

6. *Appareil de J. LAVOILLAY*. « capillodynamomètre » (*). — C'est le

(*) JOUAN constructeur. On pourrait aussi bien dire par exemple : « telangiopsathyromètre ».

même principe. Simple, léger, robuste et précis. Le schéma que nous en donnons, (figure 2) nous dispense de le décrire. Il permet

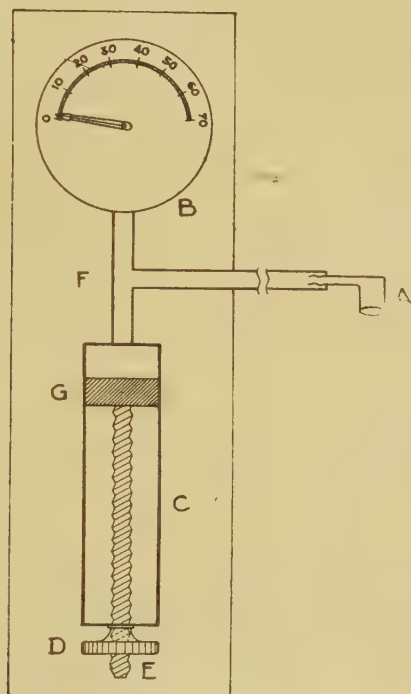


Figure n° 2 "CAPILLODYNAMOMETRE" de
J. LAVOLLAY

A: ventouse d'aspiration, B: manomètre, C: corps de pompe,
D: mollette, E: vis, F: tube en T, G: cuir.

une mesure rapide (on procède par « encadrement »). Grâce à l'obligeance de M. J. LAVOLLAY qui l'a mis aimablement à notre disposition, nous avons pu pratiquer de très nombreuses mesures sur plus de 160 malades dans les meilleures conditions.

Nous dirons ici que nous trouvons habituellement des chiffres plus élevés que beaucoup d'auteurs et que la résistance capillaire de l'homme normal dans la région sous-claviculaire nous paraît osciller aux alentours de 30 cm de Hg. Pour ne pas nous assigner de limites trop étroites, nous avons pris l'habitude de *considérer comme normales les résistances capillaires comprises entre 25 et 35 cm. de Hg.*

sans toutefois que ces limites elles mêmes soient absolues. Une variation importante est nécessaire pour affirmer l'anomalie.

7. *Autres appareils.* — Nous ne ferons que citer les appareils employés par MENGIER, SCARBOROUGH, ZACHO, DA SILVA MELLO [167], DALDORFF [33], SALVIOLI [160], BOURNE [19], qui ne diffèrent de ceux que nous avons décrits que par des détails de construction, des ingéniosités de disposition, mais reposent toujours sur le même principe.

c) *Accessoires.* — Quel que soit l'appareil utilisé quelques accessoires sont nécessaires :

Un chronomètre ou un sablier, seront utiles; un chronomètre à la minute est particulièrement pratique.

Un verre de montre, un verre plan, un abaisse-langue en verre, ou la ventouse à fond plan pour pratiquer la vitro-pression.

Un corps gras, vaseline ou autre pour obtenir une bonne adhérence de la ventouse à certaines peaux sèches, squameuses ou velues.

Il est plus rare d'avoir à se servir d'un épilatoire (**). Chez l'homme mais c'est parfois nécessaire, l'emploi du rasoir est en effet contre-indiqué (éraillures).

d. Critiques à la méthode d'aspiration. Facteurs secondaires.

La dépression exercée sur la peau n'est pas exactement celle qui est appliquée sur la paroi capillaire. Celle-ci par ailleurs reçoit sur son autre face la pression sanguine. En dehors donc des variations de pression atmosphérique qui ne jouent pas dans les conditions habituelles et de la pression intra-capillaire qui ne constitue pas une grave cause d'erreur, puisqu'elle est de l'ordre de 1 cm de Hg et qu'elle est peu variable, il faut donc discuter le rôle de deux facteurs.

La pression artérielle aurait pour certains auteurs un rôle important. TEY estime qu'il faut une dépression de 20 à 60 mm. de Hg pour équilibrer la tension artérielle. Aussi faut-il systématiquement une dépression égale à $(Ma + 60)$ mm de Hg. pendant 5 minutes. S'il n'apparaît pas de pétéchies le signe est négatif; s'il y en a, il est positif et leur nombre permet de chiffrer cette positivité. LEVRAT a montré que le signe du lacet est souvent positif dans l'hypertension, d'autant plus que celle-ci est plus élevée et qu'il permet de suivre l'évolution de la maladie. GÖRNLIX lui-même a dès le début de son travail tenu compte de la pression artérielle. Cependant KROGH a

(**) ZACHO emploie chez le cobaye la formule suivante : sulfate de barium, oxyde de zinc, empois d'amidon battus dans l'eau jusqu'à consistance de gruau, appliquer trois minutes, sécher, graisser.

démontré que la pression artérielle influençait peu la pression intracapillaire, qu'elle était incapable d'ouvrir ou de dilater un capillaire.

CORTEEL ne trouve aucun rapport entre les chiffres de R.C. obtenus avec la méthode par aspiration et ceux de la tension artérielle. Pour notre part nous avons souvent trouvé des chiffres de R.C. élevés chez des hypertendus, sauf en cas d'hémorragie. Aussi ne croyons-nous guère, dans les méthodes par aspiration, au rôle de la tension artérielle. Nous verrons par contre que son rôle est important dans les méthodes par compression.

Le rôle des téguments cutanés nous semble plus important. Leur élasticité, leur adiposité, leur épaisseur, leur vascularisation nous paraissent pouvoir apporter de profondes modifications. C'est ainsi que, dans la région sous-claviculaire, on évitera la fosse coracoïde, où vient se jeter une veine importante et où les chiffres obtenus sont nettement plus bas. L'état pathologique de la peau, que nous avons déjà évoqué, est également importante on évitera chez la femme la région du « décolleté ». Mais ces facteurs restent les mêmes chez le même sujet, donc l'allure de la courbe de R.C. ne sera pas modifiée, même si les valeurs absolues trouvées ne sont pas exactes. Enfin ces divers facteurs n'échappent peut-être pas à la mesure. Récemment CARVA a montré que [24] la dépression exercée sur le capillaire est légèrement différente de celle qui est exercée sur la peau : « perte de charge statique ». Il étudie mathématiquement l'hyperbole qui traduit le phénomène et cherche à faire la part des différents facteurs.

En somme nous croyons que la critique qu'on peut opposer aux méthodes d'aspiration réside dans le rôle des tissus péri-capillaires, rôle qui est difficile à évaluer.

3°. MÉTHODES QUANTITATIVES PAR PRESSION, type : méthode de GÖRHLIN.

a. *Principe.* — C'est un principe inverse des méthodes précédentes. L'agent de rupture sera la pression créée à l'intérieur du capillaire. On va l'augmenter en créant sur la circulation de retour un obstacle qui peut être considérable, alors qu'on ne supprime pas le cours du sang artériel, et GÖRHLIN insiste sur le fait qu'il faut toujours utiliser une pression infra-diastolique. Dans ces conditions, tous les vaisseaux du membre se dilatent, ce que traduit une turgescence rapide des veines superficielles. Si l'on connaît la valeur de la contre-pression exercée sur le bras et le temps de son application, on peut dire que ces deux facteurs vont gouverner la valeur de la résistance capillaire. On choisit en général une durée fixe et on fait varier la contre-pression. Celle-ci mesurera donc la résistance capillaire. On convient en outre que le nombre des pétéchies obtenues doit être inférieur à 10

dans une surface arbitraire déterminée à l'avance au niveau du pli du coude. Le nombre exact de ces pétéchies servira à graduer la positivité du signe. Par exemple : signe positif : 4,5, veut dire que pour une pression de 4,5 cm de mercure on a obtenu 4 pétéchies.

Ou bien au contraire (CORTEEL et DUJARDIN), on exerce une contre pression fixe et on se sert des variations du temps comme moyen de mesure.

On pourrait aussi garder tous les facteurs fixes : pression, durée, et compter les pétéchies obtenues etc.

b. Appareils et techniques.

1. *Appareil de GÖTHLIN*. [61]. — Il se compose d'un manchon de RIVA-ROCCI et d'un manomètre à mercure relié l'un à l'autre. Les accessoires sont nombreux.

Sur le sujet au repos, allongé, le bras au niveau du cœur, on marque, au pli du coude, avec un timbre de caoutchouc une circonférence de 6 cm. de diamètre, à l'intérieur de laquelle on marque, à l'encre verte, toutes les taches préexistantes. On applique le manchon haut sur le bras. On crée rapidement la pression désirée et on la maintient 15 minutes en la corrigeant de temps à autre s'il y a lieu. On enlève le brassard. On examine le cercle limité par la circonférence préalablement imprimée, avec une loupe de 5 dioptries et en se servant d'un verre plan émanché pour pratiquer la vitro-pression. On marque les pétéchies à l'encre noire, puis on les compte. On fait ainsi 3 épreuves successives aux pressions standard de 35, 50, 65 mm. de Hg et on obtient si le signe est positif par exemple : 35_{,10} ; 50_{,3} 65_{,10} ; c'est-à-dire : signe positif 50_{,3}.

On voit avec quelle minutie procède GÖTHLIN dont nous avons résumé brièvement la technique.

Les variations des résultats chez un même sujet sont faibles et ne se marquent que par des différences dans le nombre des pétéchies obtenues pour une même pression standard. Mais signalons déjà qu'il faut un certain temps pour prendre la R.C. d'un sujet. Il nous semble qu'un repos de 15 minutes entre chaque pression n'est pas superflu, ce qui fait donc pour une seule mesure une durée minimum de 75 minutes. On peut gagner un peu de temps ne s'adressant aux deux bras, mais de toutes façons on ne peut multiplier les examens dans un temps limité. Enfin les résultats ne valent que pour le pli du coude. Dans ces conditions des chiffres comme 50_{,5} paraissent à GÖTHLIN évaluer une R.C. normale.

2. *Appareil de CORTEEL et DUJARDIN* [32]. Ces auteurs ont adopté la méthode de compression. Ils appliquent un appareil de VAQUEZ-LAUBRY, haut au-dessus du coude et toujours à la même dis-

tance de celui-ci. Ils gonflent le brassard jusqu'à la maxima, puis diminuent de 1 cm de Hg. La pression ainsi exercée devient légèrement infra-systolique et ils bloquent la soupape. Ils déclenchent alors le chronomètre et l'arrêtent lorsqu'apparaissent les premières pétéchies dans un cercle grand comme une pièce de deux francs, dessiné au pli du coude. La durée qui sépare la mise en œuvre de la contrepression et l'apparition des premières pétéchies mesure, pour CORTEEL et DUJARDIN, la R.C.

Une seule mesure suffit et cette méthode aurait ainsi l'avantage d'éviter les tâtonnements. Néanmoins ces auteurs sont les seuls à utiliser les variations du facteur temps. Nous ne croyons pas, étant donné les remarques que nous avons faites, en exposant le principe de la méthode de BORBELY à propos du temps et qui nous paraissent pouvoir s'appliquer aussi dans les méthodes par compression, qu'il y ait là un avantage, et nous pensons même que les causes d'erreur doivent être grandes. Quoiqu'il en soit CORTEEL et DUJARDIN trouvent avec cette méthode, des durées de compression nécessaires allant de 90 secondes à 3 minutes.

c. Critiques aux méthodes de pression. Facteurs secondaires.

Nous avons au cours même de l'exposé de ces méthodes formulé déjà quelques critiques. Nous devons dire que nous ne les avons pas employées.

Le rôle des téguments nous paraît ici beaucoup moins important que dans les méthodes par aspiration.

La pression intracapillaire artificiellement élevée va au contraire, varier avec la pression artérielle. En effet GÖTHLIN utilise des pressions standard dont l'écart avec la pression artérielle varie avec les sujets. CORTEEL et DUJARDIN utilisent une contrepression de 1 cm infra-diastolique ce qui augmente la pression moyenne efficace et la rend variable d'un sujet à l'autre. Néanmoins les modifications de la R.C. varient, pour CORTEEL et DUJARDIN, en sens inverse des modifications de la tension artérielle.

Il nous semble en outre qu'il serait plus exact de tenir simplement compte de la pression veineuse ainsi accrue, suivant la technique de M. VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON. Elle donne une idée beaucoup plus précise de la véritable pression intracapillaire. KROGH, ROSKAM y avaient déjà insisté. Mais son étude en rapport avec la R.C. n'a pas été entreprise.

L'hypérémie réactionnelle. — Lorsqu'on cesse la contrepression toute gêne à la circulation de retour se trouve brusquement levée. Il s'en suit une perturbation brutale dans les conditions d'hydraulique artificiellement créée et d'ailleurs on sait bien que c'est en géné-

ral après l'ablation du lacet qu'apparaissent, et rapidement le plus grand nombre de pétéchies. Or ce « choc en retour » échappe à toute mesure physique. En outre cette hyperhémie réactionnelle n'est pas uniquement d'ordre mécanique, mais aussi d'ordre fonctionnel, et là encore difficilement mesurable. Dans l'ensemble, les critiques qu'on peut adresser aux méthodes par pression nous semblent plus graves que celles qu'encourt la méthode de BORBELY: c'est pourquoi nous ne nous sommes pas adressées à elles.

4°. COMPARAISON DES DEUX MÉTHODES. — Presque tous les auteurs ont préféré les méthodes par aspiration, type méthode de BORBELY. Il serait néanmoins utile qu'une étude comparative des deux méthodes soit faite sur un nombre suffisant de cas.

Le seul auteur qui ait utilisé à la fois les deux méthodes est SCARBROUGH [161]. Il obtient des courbes assez comparables entre elles. CORTEEL et DUJARDIN [32] l'ont également fait sur un petit nombre de cas et disent que les chiffres obtenus ne concordent pas: cependant les résultats qu'ils donnent sur 4 cas ne nous semblent pas tellement discordants.

Qu'est-ce à dire ? deux méthodes différentes employant des principes différents, encourant des critiques diverses arrivent à des conclusions qui semblent comparables. Peut-on en conclure que la R.C. y gagne en intérêt et que sa mesure soit exacte ? Peut-être. Mais ce qui nous semble plus important, c'est que seules importent, et beaucoup plus que les valeurs absolues, les variations et les courbes qu'elles permettent de construire. Il suffira donc d'indiquer quelle méthode on a employée et par une étude en série de dessiner les courbes obtenues. C'est là l'intérêt de la question.

C. — VARIATIONS DE LA R.C.

1° VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES.

La pression atmosphérique dans les conditions habituelles n'a pas d'influence. Il serait cependant intéressant de savoir si ce n'est que pour ceux qui s'occupent de la « physiologie de l'aviateur » ou des accidents des « caissons » d'étudier ce point particulier.

Les variations spontanées de la R.C., tant chez le sujet normal qu'à l'état pathologique, sont fréquentes, d'où la règle de prendre toujours plusieurs fois la R.C. d'un sujet avant de lui assigner un chiffre précis. L'importance de ces variations peut être représentée par la courbe de la figure 3 qui montre que chez les sujets apparem-

ment sains, on trouve des chiffres de R.C. normaux dans 80 p. cent des cas et que dans les 20 cas restant, les chiffres sont plus faibles ou plus élevés sans qu'on puisse y trouver d'explication valable.

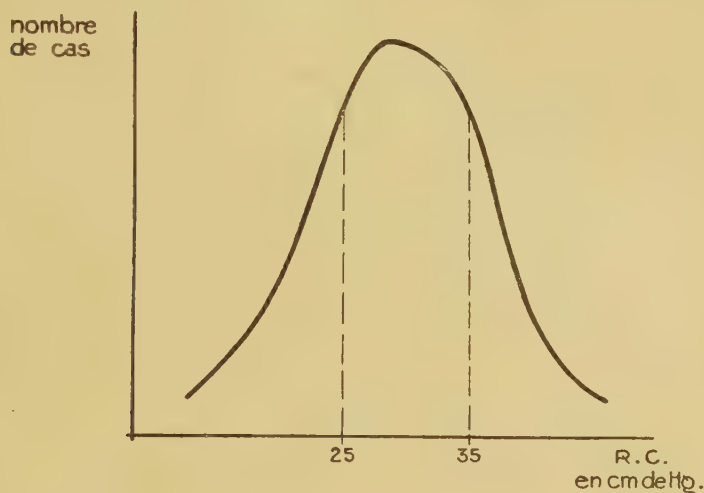


Figure n° 3 d'après H.FRANKE (modifiée)

Nous connaissons cependant dès maintenant bien des facteurs qui vont faire varier les résultats obtenus ou au contraire se montrer sans influence. Nous allons les passer en revue.

a. *L'âge* ne nous paraît pas chez le sujet sain, avoir d'influence. Nous avons tout d'abord pensé que la R.C. serait plus basse chez le jeune enfant, d'autant que le lait de femme et le lait de vache se trouvent dépourvus d'activité vitaminique P (NEUWEILER) [131]. Il n'en est rien et tous les enfants et nourrissons que nous avons pu observer dans le service de notre maître M. le Docteur H. JANET, à l'hôpital Bretonneau, nous ont donné des chiffres normaux, souvent même élevés. Nous n'avons pas observé de nouveaux-nés, mais notre ami et collègue P. SOULIER [169], dont on a lu l'excellente thèse sur la prothrombinémie du nourrisson, n'a pas non plus observé de chiffres faibles dans les tout premiers jours de la vie. Quoiqu'il n'ait pas entrepris cette étude sur une vaste échelle, il nous semble intéressant de voir que son opinion concorde avec la nôtre et l'on peut dès maintenant avancer qu'il n'existe pas chez le nourrisson de phase de fragilité capillaire accrue, comparable à la phase d'hypo-

prothrombinémie des premiers jours. La lecture est souvent gênée par l'œdème produit par l'aspiration, et c'est peut-être là l'explication des chiffres élevés qu'on trouve.

b. Le sexe. — La R.C. est un peu plus basse chez la femme chez qui pour FRANKE, elle n'atteindrait que 92 p. cent des chiffres obtenus chez l'homme. Mais dans la période prémenstruelle il existe une phase de fragilité capillaire nette dont BORBELY, RUDEL et FRANKE ont montré sur plus de 200 cas, la constance. La R.C. baisse de 10 p. cent pendant les quelques jours qui précèdent immédiatement les règles (Voir figure 4.) Par contre au cours de la grossesse la R.C. est normale (GÖTHLIN).

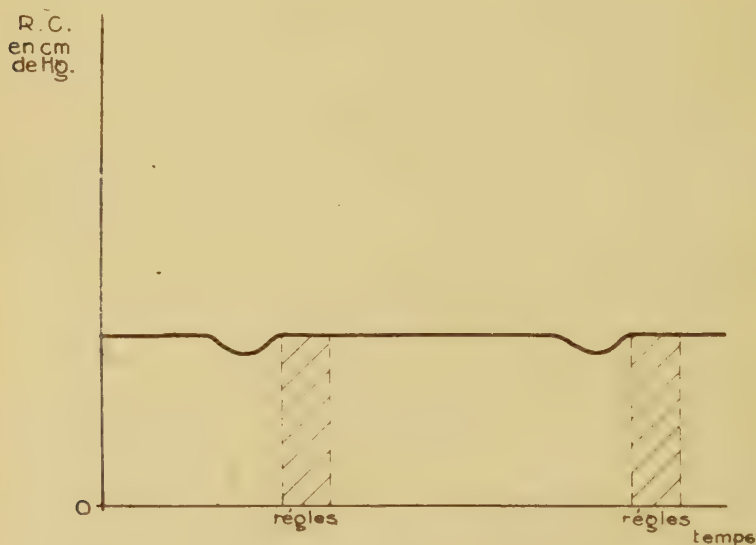


Figure n: 4 d'après H. FRANKE

La résistance capillaire et la menstruation

c. La race peut avoir une influence et GÖTHLIN pense que la race blonde nordique a peut-être une R.C. plus basse que d'autres. Aucun auteur n'a cependant étudié ce point avec précision.

d. La température, les phases de la digestion, le cycle nyctéméral. Pour BORBELY le froid élève assez peu la R.C. malgré la vasoconstriction qu'il entraîne. Nous sommes de cet avis et nous avons eu assez

souvent l'occasion de mesurer des R.C. alors qu'il ne faisait pas très chaud dans les hôpitaux de Paris. La *chaleur* par contre abaisse assez nettement la R.C. La *fièvre* a aussi son importance et il faudra en tenir compte dans les résultats obtenus chez les sujets hyperthermiques. Nous n'avons pas remarqué de variations nettes suivant les périodes d'activité ou de repos digestif. Notre ami LESTRADET trouve (recherches inédites) que la R.C. varie suivant le cycle nycthémeral avec un maximum vers 20 heures. Mais les variations dans le temps sont importantes, ce sont celles que nous signalions plus haut à propos des variations spontanées. C'est là une des raisons pour lesquelles il faut assigner que des limites assez larges aux chiffres qu'on doit considérer comme normaux. Les courbes horizontales chez le même sujet sont rares et comportent toujours quelque sinuosité. Peut-être est-ce le fait de l'alimentation ?

e. L'alimentation. — L'homme pas plus que le cobaye ne fait la synthèse de corps doués d'activité vitaminique P., capables, comme nous le verrons plus loin, d'élever la résistance capillaire. Or de tels corps, quoique assez répandus dans le règne végétal, se trouvent néanmoins à des concentrations très variables dans les diverses plantes (cf. 2^e partie). Il y a donc là une cause non négligeable de variation qui n'a pas été étudiée systématiquement, mais dont nous voyons une preuve dans ce fait que les courbes obtenues chez le cobaye soumises à un régime fixe sont régulières.

f. Variations topographiques. — Celles-ci sont parmi les plus importantes. Dès ses premières recherches BORBELY y a insisté. C'est ainsi qu'à l'avant bras la R.C. varie suivant qu'on la mesure sur la ligne médiane ou sur les faces latérales. Rappelons que chez un même sujet la mesure doit toujours être faite dans une même région qui sera consignée dans le protocole d'expérience. Pour FRANKE les valeurs obtenues sont plus basses dans les régions élevées du corps, et les régions de choix seraient la région sous-claviculaire et la face antérieure de l'avant-bras. TEY préfère la région interomospinale haute. BORBELY trouve que c'est dans la région sous-claviculaire que les chiffres sont les moins variables. Nous avons adopté cette façon de voir et tous les chiffres qu'on trouvera dans ce travail ont trait à cette zone de choix.

Pour donner une idée de l'importance de ces variations voici les moyennes que donne BORBELY.

Région sous-claviculaire	19	cm de Hg.
Région antérieure de l'avant-bras	20,5	cm de Hg.
Région latérale de l'avant-bras	31	cm de Hg.

Voici un autre exemple que nous avons observé :

MAN 15 ans, bien portant, 14-2-1944.

Région infraclaviculaire gauche	48	cm de Hg.
Région paraombilicale gauche	38,5	cm de Hg.
Région sus-scapulaire droite	31	cm de Hg.
Région lombaire gauche	27	cm de Hg.
Région avant-bras gauche face antérieure	49,5	cm de Hg.
Région cuisse gauche face antérieure ..	41,5	cm de Hg.

Nous rappelons qu'il faut éviter la fosse coracoïdienne, où les chiffres sont inférieurs, et se limiter strictement à la région sous-claviculaire interne.

Un autre point important est constitué par les variations observées d'un côté à l'autre, fait qui se retrouve chez le cobaye (Zachó). Ainsi dans la région sous-claviculaire, nous trouvons chez l'homme,

	à droite	à gauche
Mic., 42 ans (purpura)	14	34
Jeu., 30 ans (eczéma)	37	34

Nous nous assurons donc toujours au préalable qu'il y a ou qu'il n'y a pas, ce qui est plus fréquent, de différence d'un côté à l'autre. S'il y a une différence nous nous adressons toujours au même côté ou bien nous dressons deux courbes.

g. Suivant la méthode et l'appareillage. — Nous avons déjà envisagé ce fait, incidemment, à plusieurs reprises. Un point qu'il nous semble intéressant de rappeler ici est le diamètre de la ventouse qui a son intérêt. Comme BORBELY, nous utilisons une ventouse de 2 cm. de diamètre. Ces variations ne sont pas négligeables, quant aux valeurs absolues des résultats, et il nous semble qu'il faut y voir, au moins pour une part, la raison des variations qu'on observe suivant les auteurs.

2° VARIATIONS PHARMACOLOGIQUES. — Elles sont nombreuses et importantes. Sans nous arrêter aux corps qui n'ont pas d'influences, mais parmi lesquels nous signalerons : NaCl, les extraits de plaquettes, la gélatine par voie intra-musculaire, l'A.T.10, nous envisagerons successivement les corps qui élèvent la R.C. et ceux qui l'abaissent.

a. Corps qui élèvent la R.C. Ce sont les mieux connus.

1. *Le calcium* augmente la R.C. tant chez l'homme que chez l'animal. C'est un fait reconnu par tous les auteurs et que nous avons eu l'occasion de vérifier.

2. *Les antihistaminiques de synthèse* : 2339 R.P. (antergan),

2786 C — R.P. (néo-antergan). C'est avec J.L. PARROT (*) que nous avons montré la propriété qu'ont ces corps d'élever la R.C. et que nous rapprochons de cet autre fait que chez les cardiaques, chez lesquels nous trouvons une histaminémie élevée, nous observons en général des R.C. basses. L'élévation obtenue est constante, importante, rapide et peu durable. Le maximum d'action après absorption par la bouche semble être obtenu au bout d'environ 50 minutes. Au bout de 90 minutes, l'action a disparu ou nettement diminué. CORTEEL et DUJARDIN n'ont pas retrouvé cette action avec leur méthode personnelle. Voici les résultats que nous avons obtenus sur le cobaye et sur l'homme.

Sur le cobaye une injection de dix milligrammes de 2786 C. (R.P.), en milieu tamponné à pH. 7.4, amène une augmentation de la R.C. qui varie du simple au double au bout de l'heure, augmentation dont la durée totale dure environ 2h.30 (voir figure 5).

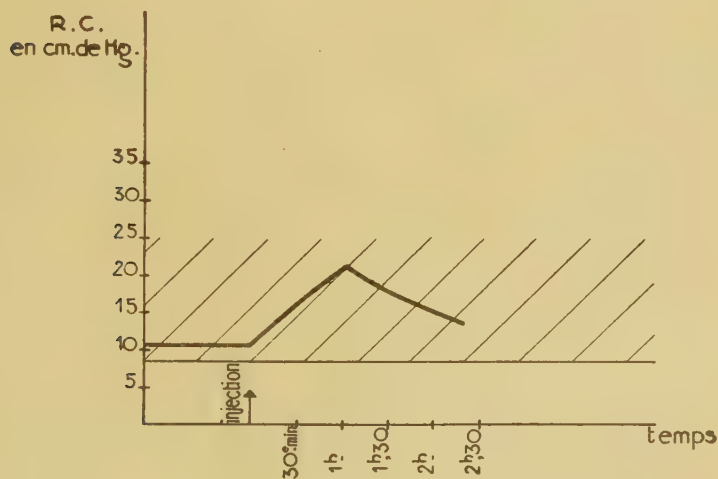


Figure n:5

Action d'un antagoniste de l'histamine sur la résistance capillaire du cobaye (cette courbe est la moyenne de 4 épreuves)

Chez l'homme nous obtenons une augmentation moyenne de 177,4 p. cent comme on le voit par le tableau suivant :

(*) J.-L. PARROT et P. GALMICHE : *Recherches sur le rôle physiologique de l'histamine*. Action des antagonistes de l'histamine sur la résistance des capillaires. Soc. Biol. 12-5-45, à paraître.

TABLEAU N° 1

Nom	Sexe	Age	Diagnostic	Nature du produit emp.	Dose et gr.	R. C. avant	R. C. après	Augmentation p. cent
Héb.	fém.	15	néphrite chr.	antergan	0,30	5 cm.	31 cm.	520
Héb.	fém.	15	néphrite chr.	antergan	0,20	5 cm.	25 cm.	400
Del.	masc.	7	scarlatine	antergan	0,15	7 cm.	8 cm.	14,2
Cap.	fém.	17	engelures	antergan	0,20	13 cm.	19 cm.	246,1
Cap.	fém.	17	engelures	néoantergan	0,20	9 cm.	35 cm.	288
Rat.	masc.	42	eczéma	néoantergan	0,20	23 cm.	33 cm.	43,4
Lam.	fém.	17	purpura	néoantergan	0,30	20 cm.	45 cm.	125
Bal.	fém.	74	dermatose	néoantergan	0,20	15 cm.	24 cm.	60
Zen.	masc.	35	érythrodermie	néoantergan	0,20	3 cm.	6 cm.	100

augmentation moyenne 177,4

Quoique peu nombreux, nos résultats nous semblent démonstratifs.

Les antihistaminiques agissent-ils sur l'histamine libérée ou directement sur les tissus qu'ils modifient ? Cette dernière hypothèse est la plus vraisemblable.

Quel que soit d'ailleurs leur mode d'action, on peut se demander si ces corps agissent comme antihistaminiques ou comme proadrénaliniques. J.L. PARROT a en effet montré comment le 233g R.P. exagère les effets de l'adrénaline et nous allons voir le rôle de cette dernière substance sur la R.C.

b. *Corps doués d'activité vitaminique P.* — Nous anticipons ici sur notre deuxième partie à laquelle on voudra bien se rapporter pour l'historique et la description. Il nous est impossible de ne pas les citer brièvement dans ce chapitre, et c'est même là une tautologie car c'est beaucoup parce qu'ils ont le pouvoir d'élever la R.C. qu'on leur reconnaît une activité vitaminique P. Tous les auteurs depuis SZENT-GYÖRGYI s'accordent à reconnaître leur rôle sur la R.C.

1. — *Les extraits de fruits riches en dérivés flavanoniques*, décrits par les Hongrois, élèvent la R.C. dans des proportions variables, nettes, mais malgré tout assez faibles. Il faut de grosses doses et 15 à 20 jours de traitement pour ramener à la normale la R.C. basse d'un cobaye scorbutique. On voudra bien se rapporter à la seconde partie de cet ouvrage pour l'étude détaillée.

2. — *L'épicatéchine.* — J. LAVOLLAY, J.L. PARROT et J. SEVESTRE ont montré que ce corps élève la R.C. plus qu'aucun autre corps connu, à des doses infimes [103]. Avec eux nous avons apporté la première observation chez l'homme de l'élévation importante et durable de la R.C. chez un purpurique [142] (cf. 2° 3° 4° parties et figure 6)(*). En outre ce corps possède la propriété d'inhiber l'au-

(*) J.-L. FARROT, L. LAVOLLAY, J. SEVESTRE et P. GALMICHE : Sur la vitamine P. action de l'épicatéchine sur la résistance des capillaires. *C. R. Soc. Biol.* 1944, 138, 180.

toxydation de l'adrénaline (J. LAVOLLAY, [121], fait important sur lequel nous insisterons et d'accroître l'effet de celle-ci sur la R.C. (J.L. PARROT, J. LAVOLLAY, P. GALMICHE [141]. C'est même là peut-être l'explication de son mode d'action (hypothèse de LAVOLLAY-



Figure n° 6

Cobaye fem. 350 gr. La résistance des capillaires est inscrite en ordonnées. Le 17 juin, l'animal est mis au régime scorbutigène. Le 6 juillet, injection intrapéritonéale de 2 mg. d'extrait contenant de l'épicatéchine.

Le 15 et 16 juillet, injection intrapéritonéale de 16 mg. d'acide ascorbique.

Le 17 juillet, même injection que le 6 juillet.

(Expérience de juin-juillet 1942).

NEUMAN). Nous retiendrons seulement ici que ce corps qui possède à l'heure hactuelle la plus haute activité vitaminique P, élève considérablement et d'une façon durable la R.C. chez le cobaye comme chez l'homme.

3. — *L'adrénaline* élève la R.C. d'une façon nette et durable. C'est là une nouvelle propriété de l'adrénaline (J.L. PARROT, J. LAVOLLAY, [138], en rapport peut-être avec les produits de son métabolisme notamment l'adrénochrome.

Ce qui est également intéressant c'est que l'action de l'adrénaline est considérablement augmentée par l'épicatéchine. Nous l'avons démontré chez l'homme avec J.L. PARROT et J. LAVOLLAY [141] (voir figure 7 et 2^e partie, figure 9).

4. — Les inhibiteurs classiques de l'oxydation de l'adrénaline élèvent la R.C. du cobaye (LAVOLLAY [*]).

5. — La vitamine C élève, elle aussi la R.C. mais incomparablement moins que les corps doués d'activité vitaminique P. J. LA-

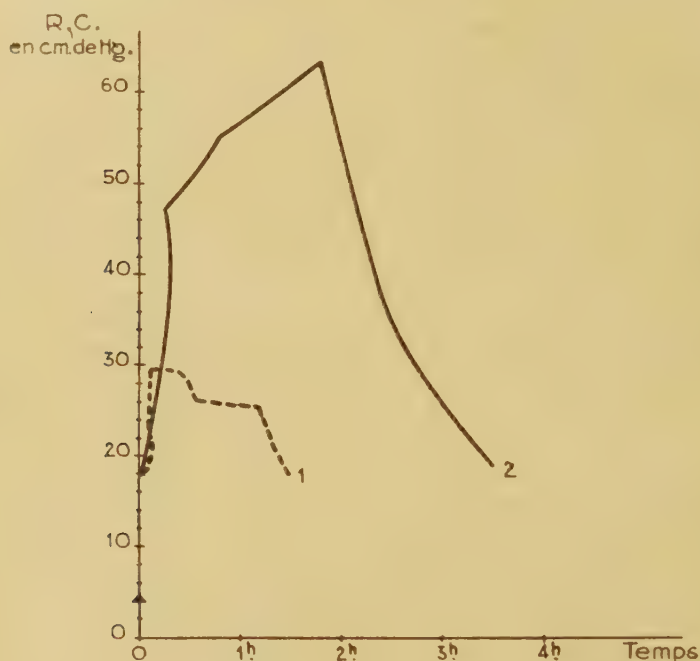


Figure n°7

Action de l'adrénaline, avant (1) et après (2) épicatechine, sur la résistance capillaire

VOLLAY a montré que chez le cobaye normal son action était 10.000 à 20.000 fois moindre que celle de l'épicatéchine [99]. ADANT [5]. LEXER [112] avaient signalé cette action. FRANKE la nie [56]. Il serait intéressant de vérifier si cette action ne serait pas exaltée, comme c'est le cas pour l'adrénaline, par l'épicatéchine et cela renverserait en quelque sorte la seconde hypothèse de SZENT-GYÖRGYI pour qui une faible dose de vitamine C était nécessaire pour que se manifeste l'activité vitaminique P des corps qu'il étudiait (voir 2^e partie). Cela soulève la délicate question des rapports entre avitaminoses C et P.

(*) J. LAVOLLAY : C. R. Soc. Biol., 1944, 138, p. 801.

le Professeur agrégé TURPIN d'avoir pu suivre dans son service, le benzoate d'œstradiol (« Distillène ») s'est montré inactif sur la R.C. Il serait plus intéressant encore de rechercher quel est l'effet de la lutéine sur la résistance capillaire.

4. *Rôle de l'arsenic.* — L'arsenic fait partie pour HEUBNER des « poisons capillaires » (cf. chapitre 1). BORBELY a trouvé que le « salvarsan » diminue la R.C. Pour nous la R.C. est constamment très basse dans les érythrodermies arsenicales (cf. 3^e partie). Par ailleurs le choc « nitritoïde » est assez semblable au choc histaminique. Mais chez les syphilitiques en traitement dans le service de notre maître le Professeur SEZARY, à l'hôpital St-Louis, nous n'avons pas observé de baisse régulière de la R.C. chez ceux qui reçoivent des arsenicaux même après les fortes doses. Une baisse importante de la R.C. nous paraît jusqu'à plus ample informé, devoir être considérée, soit comme due à une autre cause, soit peut-être comme signe d'alarme. Est-ce à dire que l'arsenic fait baisser la R.C. ? Nous ne nous croyons pas autorisés à le dire; il faudrait discuter le rôle du radical benzène de ces composés et on sait combien les lésions vasculo-sanguines sont fréquentes dans l'intoxication benzénique. Mais nous n'en avons pas l'expérience.

5. *Autres corps.* — Les sels d'or, l'émétine sont aussi des « poisons capillaires ». Nous n'avons pas eu à nous en servir, ni à observer des accidents qu'on puisse leur imputer depuis que nous avons commencé ce travail. De même nous n'avons expérimenté ni l'acétylcholine ni la benzyimidazoline.

3^e VARIATIONS PATHOLOGIQUES. — Nous ne pouvons les envisager dans ce chapitre et nous prions le lecteur de bien vouloir se rapporter à notre 3^e partie (Pathologie).

D. — ESSAI D'INTERPRÉTATION.

Quelle idée peut-on se faire, au terme de cette étude, de la résistance capillaire ? Peut-on en donner une définition satisfaisante et en décrire la régulation ? Pour FRANKE [157] la question est quasi insoluble en raison de la multiplicité des facteurs et il invoque des facteurs chimiques, vitaminiques, métaboliques, hormonaux, humoraux, nerveux. C'est en effet une chose difficile. Nous avons des techniques. Elles paraissent bonnes, les résultats sont nombreux. Mais le passage à la théorie n'est pas simple, et les difficultés d'interprétation nombreuses.

POUR SZENT-GYÖRGYI et ses collaborateurs il n'y a pas de corrélation absolue entre l'abaissement de la R.C. et la tendance hémorragique. On peut observer l'une sans l'autre.

Pour nous, nous avons trouvé, et d'autres auteurs avant nous (FRANKE), des sujets parfaitement bien portants qui avaient une R.C. nettement basse. On peut invoquer alors une infection focale latente. Nous avons vu par contre des malades chez qui nous nous attendions à trouver des chiffres bas et qui avaient une résistance capillaire normale, voire même élevée.

La fragilité capillaire traduit-elle une lésion anatomique du vaisseau ? Nous n'avons pas fait de biopsies et n'avons pas trouvé dans la littérature d'auteur qui en ait pratiqué. Toutefois nous ne le pensons pas. D'ailleurs nous avons trouvé dans un cas de maladie d'OSLER, où l'endothéliite est depuis longtemps admise comme démontrée, une R.C. élevée. Les auteurs hongrois ont montré par contre que c'est dans les « purpuras vasculaires » que la vitamine P donne les meilleurs résultats. La question n'est donc pas résolue. Peut-être s'agit-il là d'altérations discrètes intercellulaires qui échappent à l'observation ?

Quel est le mécanisme régulateur de la R.C. ? Quels sont les facteurs physiologiques qui peuvent agir ? Il nous semble possible de les classer ainsi :

a. *Facteurs nerveux.* — Ce que nous savons de l'innervation des capillaires (cf. chapitre I) nous permet de penser que le rôle du système sympathique et des racines postérieures est possible. Mais jusque là aucune démonstration n'en a été donnée.

b. *Facteurs chimiques.* — Ils peuvent se diviser, à leur tour en deux groupes.

1. *Facteurs endogènes.* Ce sont les hormones :

L'hypophyse. Nous avons vu qu'elle est par excellence l'hormone des capillaires (KROGH).

L'adrénaline. Pharmacologiquement il est démontré que l'adrénaline joue ce rôle en physiologie.

Le mécanisme plurihormonal de G. UNGAR, que nous avons envisagé plus haut, avec ses trois étapes : hypophysaire, corticosurrénalienne et splénique.

Les hormones sexuelles. La lutéine, si l'on s'en rapporte à la courbe de la R.C. chez la femme ferait baisser la R.C.

2. *Facteurs exogènes.* Ce sont les vitamines.

La vitamine C n'a qu'une faible action. La vitamine K semble être dépourvue de toute activité. La Vitamine P par contre a une action nette et constante. Nous l'avons déjà signalé. Nous y reviendrons et y insisterons dans notre seconde partie.

III. — LA PERMÉABILITÉ CAPILLAIRE FACTEUR DE LA FILTRATION CAPILLAIRE

*« ...l'élément ultime du phénomène est physi-
que, l'arrangement est vital ».*

Claude BERNARD.

*« ...la membrane (séreuse) est une surface
absorbante vitale qui sait faire un choix
entre ce qu'elle admet et ce qu'elle retient ».*

BICHAT.

Nous allons nous trouver ici devant une difficulté exactement inverse de celle que nous envisagions au chapitre précédent. Au lieu d'un terrain à peine défriché, nous nous trouvons devant une masse énorme de travaux et de résultats. Les théories sont nombreuses. Par contre, les méthodes d'étude sont insuffisantes et si nous croyons que la mesure de la R.C. est appelée à devenir d'un emploi clinique journalier, il n'en va pas de même jusqu'ici pour la perméabilité capillaire. Toutes les techniques sont d'une mise en œuvre difficile, d'interprétation délicate. Aucune n'est à la fois simple, précise et fidèle. C'est donc ici le passage de la théorie à la pratique qui est ardu.

La perméabilité capillaire n'est qu'un élément de la filtration capillaire en général, d'autre part, ce n'est qu'un des aspects de la perméabilité cellulaire.

Définition : La perméabilité pour une substance est un coefficient caractéristique d'une membrane, tel que pour des conditions de pression hydrostatique et osmotique définie, la quantité de cette substance filtrant à travers l'unité de surface pendant l'unité de temps soit proportionnelle à ce coefficient.

Cette définition très succincte indique les trois facteurs dont nous aurons à tenir compte au cours de ce chapitre, facteurs qu'on peut diviser en 2 facteurs sanguins (pression hydrostatique et pression osmotique) et 1 facteur vasculaire (perméabilité capillaire) ou encore en 1 facteur général (pression osmotique) et 2 facteurs locaux (pression hydrostatique et perméabilité capillaire).

A. — HISTORIQUE.

Nous n'entreprendrons pas l'étude historique de cette question,

à laquelle le cadre de cette étude ne suffirait pas. Dans leur livre, si riche de documents, qui date de 1936, GELLHORN et REGNIER [59] citent déjà 1.500 références; il est vrai qu'ils s'attachent au problème général de la perméabilité. M.H. JACOBS [74] a publié une revue qui fait le point de la question en 1939. Depuis, d'autres travaux et non des moindres ont paru. Nous nous contenterons de mettre en exergue les noms de Ch. ACHARD, de STARLING, de KROGH, d'EPPINGER, de GOVAERTS, de DRURY et de LANDIS et, si on a beaucoup écrit sur ces questions en ces dernières années, on peut dire avec O. MÜLLER [130], que nous ne sommes guère plus avancés que Cl. BERNARD et BICHAT.

Nous rappellerons enfin d'une part, que l'on conçoit généralement aujourd'hui l'œdème à la manière de LUDWIG, qui y voit une fuite de plasma sanguin vers les espaces lacunaires; ce n'est que secondairement que la cellule s'imbibe (ACHARD) et non plus à la manière de NONNENBRUCH pour qui l'œdème résulte d'une exsudation cellulaire. D'autre part, aucune des diverses théories qui prétendent expliquer la perméabilité cellulaire n'est parfaite, qu'il s'agisse de théorie lipoidique, colloïdochimique, de celles qui se rapportent soit à l'ultra-filtration, soit à l'absorption, la grande variabilité de comportement de la membrane leur échappe plus ou moins. La perméabilité de la membrane vivante ne saurait être comparée à celle des membranes inertes, car elle est « dynamique » (REGNIER).

B. — EXPOSÉ PHYSIOLOGIQUE.

CONCEPTION DE LA PERMÉABILITÉ CAPILLAIRE. — On peut dire que la perméabilité est la fonction principale des capillaires. C'est elle en effet, qui permet les échanges entre le système vasculaire et le système lacunaire. D'un côté de l'énorme surface endothéliale se trouvent 5 litres de sang, c'est-à-dire d'un liquide animé d'un mouvement rapide, ce qui implique une pression relativement élevée, et qui est riche en protides. De l'autre, 12 litres d'un liquide peu albumineux à circulation extrêmement lente, à pression basse; c'est le liquide interstitiel partiellement drainé par la lymphe et par le sang. Ce liquide interstitiel, c'est le milieu intérieur proprement dit, c'est lui qui assure la respiration et la nutrition des tissus et des cellules. Sans cesse modifié par l'activité de celles-ci, il est sans cesse rétabli dans sa composition grâce à des échanges avec le sang au travers de la membrane capillaire. Dans ce liquide intercellulaire, rien de brusque ne se produit; il est, écrit Ch. ACHARD, « comme l'amortisseur des violences et l'adaptation réciproque de la cellule et du milieu peut s'y réaliser aisément ».

L'endothélium des capillaires peut être comparé à une *membrane semi-perméable* c'est-à-dire qu'elle laisse passer par diffusion l'eau et les substances dissoutes (oxygène, anhydride carbonique, acides aminés, glucose, urée.), mais qu'elle est imperméable ou presque (LANDIS) aux colloïdes (sérum-albumine, sérum-globuline). Elle laisse passer le fibrinogène. SCHULEMANN montre qu'elle se comporte comme une membrane de gélatine et que le passage de grains d'amidon de 5 à 200 μ . Mais ce n'est pas uniquement, même pour les membranes non vivantes, une question de taille moléculaire et HÖRNER montre qu'à taille égale les acides passent mieux que les alcools, que parmi les amides passent celles qui sont liposolubles. Par contre, la liposolubilité est indifférente au passage des colorants vitaux (GELTHORN). Pour VOLHARD l'endothélium aurait un pouvoir sécréteur actif, ce que ne croit pas KROGH.

D'ailleurs, les propriétés de cette membrane ne sont pas les mêmes partout. Peu perméable dans les capillaires des membres et dans ceux du tissu conjonctif elle l'est d'avantage dans ceux de l'intestin et plus encore dans ceux du foie (BAYLISS, STARLING, KROGH dont nous ne nous occuperons pas ici).

Enfin, c'est une *membrane vivante*, et sa constitution physicochimique varie d'un instant à l'autre, sous l'influence de régulation neuro-humorales. Sa perméabilité est donc *variable*.

Les substances auxquelles elle est perméable la traversent dans un sens ou dans l'autre suivant leur différence de concentration. Ainsi oxygène, glucose, acides aminés, plus concentrés dans le sang passeront dans le liquide interstitiel. L'urée, l'anhydride carbonique plus concentrés dans celui-ci, passeront dans celui-là. L'eau passera dans un sens comme dans l'autre. Les substances auxquelles elle est perméable restent dans le plasma sanguin, créant des équilibres de DOXXAN (*), sans cesse menacés par les variations dans la composition du liquide interstitiel et dans la perméabilité de la membrane.

Dans l'ensemble le sang artériel qui arrive au niveau du capillaire va répartir ses éléments entre le sang veineux et la lymphe. Cette répartition, sans cesse réglée par la perméabilité endothéliale, se résu-

(*) Si d'un côté d'une membrane de dialyse on a un sel de sodium et d'un anion non diffusible (R), de l'autre côté Na Cl, l'équilibre ne sera établi que lorsque les produits de concentration de Na et Cl seront les mêmes des deux côtés de la membrane $(Na)_1 \times (Cl)_1 = (Na)_2 \times (Cl)_2$. Cette différence de concentration des ions diffusibles de chaque côté de la membrane se traduit par une

différence de potentiel égale à $58 \log. \frac{(Cl)_1}{(Cl)_2}$ millivolts.

me par la comparaison du sang artériel d'une part, du sang veineux et de la lymphe d'autre part.

Outre les échanges respiratoires, on peut remarquer que le sang veineux contient moins d'eau que le sang artériel (d'où un degré relatif de polyglobulie), moins de sels, moins de fibrinogène. Par contre, il s'est enrichi en graisse, car la lipogénèse apparait comme une fonction cellulaire générale (GRIGAUT et DEJACE) [66], sauf s'il provient du foie, ou du poumon (lipodiérèse). Mais on sait que s'opposant à la constance du sang artériel, la composition du sang veineux varie selon l'organe d'où il provient et selon l'activité de cet organe, témoignant ainsi de la variabilité des échanges capillaires.

Le cas du *fibrinogène* mérite de retenir l'attention. Contrairement à la *sérum-albumine* et à la *sérum-globuline*, il traverse la membrane du capillaire et d'on sait que la lymphe coagule. WIRGROW avait re-

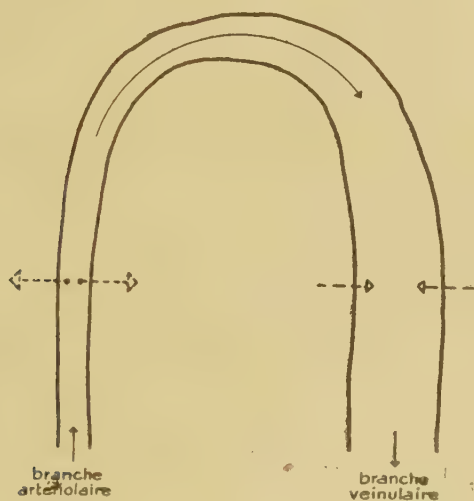


Figure n: 8 Schéma de BAYLISS

Circulation dans l'ansa capillaire et sens de la filtration

marqué que le sang des capillaires reste liquide après la mort et ne coagule pas, FALK explique ce fait par le passage du fibrinogène dans les tissus. D'ailleurs le fibrinogène n'a pas de pression osmotique mesurable.

Deux forces opposées se font équilibre de part et d'autre de la membrane capillaire et règlent les échanges:

La différence de pression hydrostatique.

La différence de pression osmotique.

Enfin un troisième facteur doit être considéré :

L'état physico-chimique de la membrane, c'est-à-dire la perméabilité capillaire qui utilise cet équilibre de manière sélective.

Jusqu'ici nous n'avons considéré que les résultats globaux. En réalité le détail des phénomènes est plus complexe.

Si l'on accepte les conceptions de BAYLISS et d'ACHARD, nous voyons que la perméabilité joue de deux manières différentes sur les deux branches de la même anse capillaire (figure 8).

Tout d'abord quand on parle de la perméabilité capillaire, il faut inclure les veinules (KROGH). ROUS, GILDING et SMITH ont pu constater, au niveau du muscle, que la perméabilité va croissant de l'artériole à la veinule; mais, et c'est le fait le plus intéressant, dans la branche artériolaire la pression hydrostatique est forte, la pression osmotique relativement faible: le liquide passe du sang vers le système lacunaire. Puis, par suite de la concentration ainsi réalisée, la pression osmotique monte et arrive à équilibrer la pression hydrostatique. Celle-ci, ne cessant de diminuer par l'effet du frottement et parce que la veinule est plus large, devient inférieure à la pression osmotique et dans le secteur veinulaire de l'anse capillaire, il y a *résorption* (« back infiltration » de STARLING).

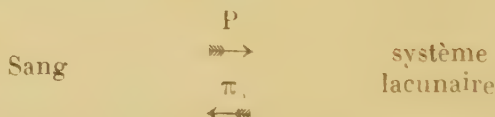


Schéma d'ACHARD : P = pression hydrostatique ; π = pression osmotique des protéines.

Il se crée donc ainsi un véritable courant au sein du système lacunaire, entre les deux branches de l'anse capillaire. C'est cette résorption veinulaire qui se trouvera gênée par l'hypertension veineuse et c'est par ce mécanisme qu'un obstacle à la circulation de retour peut provoquer l'œdème. Cette dualité de fonctionnement se trouve hautement différenciée dans les capillaires du rein: le glomérule laisse transsuder un liquide dilué dans la capsule de BOWMAN; ce liquide est ensuite modifié par résorption, notamment d'eau et de glucose, dans le tube contourné par la partie veinulaire du même capillaire. C'est ce qu'admettent aujourd'hui la plupart des auteurs.

Examinons maintenant les trois facteurs qui font jouer la perméabilité capillaire.

a. *Pression hydrostatique*. — C'est elle la cause des œdèmes mécaniques par obstacle veineux et cela est connu depuis BOULLAUD.

Nous avons vu dans notre premier chapitre quelle était la valeur normale de la pression capillaire (14,5 cm d'eau pour la branche artériolaire, 10 cm pour la branche veinulaire). Toute augmentation d'activité d'un organe entraîne une hyperémie fonctionnelle (GASKELL) et une augmentation du flux lymphatique, et pourrait donc être un facteur d'œdème, mais KROGH a montré que la vasodilatation est insuffisante à créer l'œdème, il faut qu'il y ait en même temps stase. En effet, cette pression hydrostatique ne devient suffisante que si elle est accrue par d'autres facteurs (pesanteur : œdèmes déclives). Elle dépendra donc de la force du cœur, de la position du segment corporel considéré par rapport à lui et des conditions de circulation et d'innervation locale.

L'épreuve de la station debout prolongée utilise la pression hydrostatique pour mettre en jeu la perméabilité capillaire. On observe alors un lent gonflement des jambes avec polyglobulie relative par perte de plasma. 300 à 400 cm³ de liquide plasmatique peuvent ainsi quitter le système vasculaire en l'espace d'une demi heure (STARLING). ACHARD a vu sous l'influence de l'orthostatisme se produire, quoiqu'il n'y ait pas d'œdème clinique, une concentration de sang caractérisée par l'élévation de l'indice réfractométrique du sérum, par l'augmentation du nombre des globules rouges et l'augmentation parallèle de la teneur en hémoglobine, un abaissement léger de la pression sanguine une légère diminution de la diurèse. Et, pour lui, plus on élève la pression veineuse, plus on favorise l'œdème. Insistons en outre sur le rôle de l'immobilité dans cette épreuve, car dans la marche, la pression veineuse au niveau des jambes est égale à 0 (KROGH), « vis a latere ».

On peut d'ailleurs estimer la valeur absolue de cette pression statique « de posture » (DRURY)[43] en tenant compte de la hauteur et de la pression veineuse moyenne. Elle serait de l'ordre de 20 mm. de Hg. au niveau de la jambe.

b. — Pression osmotique des protéines.

C'est STARLING qui, en 1896, a montré l'importance de cette pression osmotique des protéines dont la définition dérive de celle de l'équilibre de DONNAN (cf. plus haut) et a étudié expérimentalement son rôle dans l'extravasation du liquide plasmatique. Aussi, l'appelle-t-on encore « pression de STARLING », ou bien aussi, avec SCHADE et CLAUSEN, « pression onkotique ».

Dès 1917, EPSTEIN signale l'abaissement de la sérum-albumine chez les œdémateux. Ch. ACHARD fait remarquer que dans les hydropisies brightiques, l'abaissement de la pression osmotique des protéines va de pair avec une élévation du coefficient lipémique. Et, pour lui, le

trouble essentiel dans ces hydropisies est une altération de la composition de ces complexes lipoprotéiques que constituent les colloïdes plasmatiques.

P. GOVAERTS [62] étudie systématiquement la pression de STARLING chez les œdémateux. Il conclut que l'existence d'une pression hydrostatique devenue supérieure à la pression osmotique des protéines est la condition fondamentale des œdèmes et qu'en l'absence de troubles circulatoires mécaniques, c'est à ce déséquilibre qu'il faut rapporter le mécanisme de l'hydropisie. Il montre en outre qu'il ne faut pas uniquement envisager l'hypoprotéïnémie quantitative globale, mais qu'il faut encore tenir compte de modifications qualitatives (*) dont le plus fidèle témoin est représenté par les variations de rapport albumine.

globuline

Beaucoup d'auteurs ont apporté leur contribution à cette théorie, qui fait de l'hypoprotéïnémie un facteur important dans l'origine de l'œdème. Pour LINDER, LUNDSGAARD et Van SLYKE [113], on peut observer l'absence d'œdème avec des taux de protidémie de 4,5 pour cent, mais il y a toujours œdème au dessous de $\frac{1}{2}$ pour cent.

Expérimentalement, SHELBURNE et EGLOFF [166], LECOQ [108] STÉPHANOPOULO [171] ont montré qu'une hypoprotéïnémie créée artificiellement par un régime très pauvre en albumine provoque l'œdème (notamment chez le singe). Récemment MASCHAS et LAVOLLAY [121] ont rappelé ce rôle de l'hypoprotéïnémie dans l'augmentation de la perméabilité capillaire et insistent à nouveau sur les troubles du métabolisme tissulaire et cellulaire qui en résultent. Rappelons cependant que pour AMBARD, les modifications des protéines tissulaires seraient plus importantes que celles des protéines plasmatiques. Mais la pauvreté du régime en protéines explique-t-elle tout dans ces régimes mal équilibrés? La preuve n'en est pas faite (BACHET [13]).

Cette conception du « facteur extrarénal » dans le mécanisme des œdèmes a soulevé de nombreuses et savantes discussions. Elle n'échappe pas aux critiques. C'est ainsi que les résultats qu'apporte le laboratoire ne concordent pas toujours avec l'observation clinique. Nous n'oublions pas le rôle essentiel du facteur rénal, défendu par VIDAL et son école (LEMIERRE, LÉVEQUE, JAVAL), pour lesquels la rétention chlorurée rénale, démontrée par ALBARRAN, joue le princi-

(*) La pression osmotique par gramme de protéines varie comme A/G et il existe entre eux, une relation définie. L'albumine a un poids moléculaire de 45.000, la globuline de 150.000. La première filtrera donc plus facilement et la pression osmotique des protéines est presque entièrement due aux albumines dont 1 g. équilibre 7,5 cm d'eau, celui de la globuline n'équilibre que 1,95 cm d'eau.

pal rôle. Encore est-il que le problème de la rétention chlorurée sèche (AMBARD) devient alors particulièrement difficile à résoudre. Enfin le rôle de l'ion Cl a été un moment discuté par BLUM, pour qui l'ion Na serait le véritable facteur hydratant.

D'autre part, GOVAERTS montre que Na Cl est d'autant plus hydratant que la pression onkotique est plus basse; FRIESSINGER et Melle GOTHÉ [53] pour qui comptent surtout les modifications quantitatives de la protéinémie, montre que la baisse des albumines du sang est insuffisante à créer l'œdème si le régime est dépourvu de Na Cl.

Nous pourrions alors partager l'éclectisme de Marcel LABBÉ [87] et de P. MAURIAC [122] et invoquer l'une comme l'autre. C'est là une attitude qui se justifie dans l'état actuel de nos connaissances, mais à la condition que cet éclectisme ne soit pas un masque à notre ignorance, « notre premier devoir restant d'essayer de comprendre et de faire à chaque facteur sa part exacte » (ACHARD). Et ces facteurs, susceptibles de perturber l'équilibre histhydrique normal, sont multiples (AZERAD [12]).

Mais ce n'est pas seulement dans les œdèmes que cette fuite de liquide plasmatique est intéressante à étudier. Elle est par exemple une des principales caractéristiques des chocs peptoniques, histaminiques ou anaphylactiques, où la fuite plasmatique est indépendante de la chute de pression sanguine (UNDERHILL), d'où la thérapeutique préconisée par BAYLISS à base d'injection intraveineuse de sérum gommé (gomme arabique à 7 p. cent, gélatine à 6 p. cent, qui donne une viscosité peu différente de celle du sang), méthode qui a soulevé bien des discussions. DRINKER, DESTELLE [38] en sont partisans. SASIOW me lui trouve aucun intérêt. Récemment LERICHE la préconisait et JUSTIN-BESANÇON guérissait le choc histaminique chez le chien par injection de sérum-globuline.

Signalons enfin que pour DANIELLI, le sérum, les globules rouges et surtout les plaquettes réduisent la vitesse de production de l'œdème plus que ne le voudrait leur propre pression osmotique et, pour cet auteur le rôle simplement mécanique des plaquettes qui obtureraient les pores de la membrane serait à retenir.

Nous ne pouvons nous étendre davantage. Et nous insisterons sur ce fait qu'il s'agit de savoir si c'est l'abaissement de la pression osmotique qui a permis la fuite de liquide ou si c'est une altération de la paroi capillaire qui a permis à un nouvel équilibre de s'établir. Plus petite la sérum-albumine passera plus facilement, d'où l'inversion du rapport A/G. De même, les divers critères que WIDAL a donné du choc colloïdologique (abaissement de l'indice réfractométrique, inversion du quotient albumineux, concentration sanguine) ne sont-ils pas eux-mêmes de simples témoins d'une perméabilité ac-

crue et non pas la cause du syndrome? Enfin, au point de vue thérapeutique, l'introduction d'un colloïde dans la circulation ne saurait être efficace qu'à la condition que la membrane soit encore en état de le retenir. Or, dans certains choes graves il n'est pas prouvé qu'il en soit ainsi, le colloïde passe alors dans le tissu interstitiel et le résultat obtenu sera l'inverse de celui auquel on tendait.

c. *L'état de la membrane capillaire: la perméabilité capillaire.* (*)

Après CONHEIM et LICHTHEIM, EPPINGER [50] voyait dans une altération anatomique : « inflammation sérieuse » — réalisant des lésions assez semblables à celles que produit l'allylamine, la raison de l'exsudation. FRISSINGER trouve des lésions périthéliales mais non endothéliales à la base des états de méioprégie de perméabilité.

Pour VARAY [183] il s'agissait là encore non pas d'une cause mais d'un effet et il ne retrouve pas les lésions décrites par EPPINGER. Pour DEMOOR [36] la peptone modifie la paroi capillaire, réalisant un complexe: « paroi-peptone » qui devient perméable même aux solutions hypertoniques. En outre, la concentration moléculaire modifierait l'endothélium.

MASCHAS et LAVOLLAY ont insisté sur ce fait que l'augmentation de la P.C. permet la fuite de protéines dans le trajet de l'anse capillaire et diminue ainsi la pression osmotique des protéines dans la branche veineuse et que c'est là une circonstance qui tend à rapprocher les valeurs des pressions hydrostatique et osmotique. Quoiqu'il en soit, il est certain que les variations du contenu peuvent s'expliquer par des variations du contenant, que VOLHARD et HEIDENHAIN expliquaient par « l'activité sécrétrice » de l'endothélium, et la régulation de ces variations va nous amener au sujet même de ce travail. Mais, c'est là le problème général de la perméabilité. C'est un problème de physiologie générale car 1° on ne peut séparer le problème de la perméabilité de la cellule endothéliale du capillaire, du problème général de la perméabilité cellulaire; 2° toute cause capable de modifier l'imbibition de cette cellule endothéliale sera aussi capable de modifier celle des tissus voisins.

Que peut on dire de cette perméabilité de la membrane capillaire? On a tenté de la mesurer. Chez la grenouille, 370 microns cubes d'eau traversent la paroi des capillaires par micron carré de surface et par

(*) Ces lignes étaient écrites lorsque nous avons lu avec beaucoup d'intérêt le récent article de CHABANIER et LOBO-ONELL dont nous retiendrons la conclusion : « la transsudation excessive résulte du dépassement par la tension capillaire de la tension osmotique du sang circulant, laquelle est fonction à la fois de la teneur en protéine du plasma et du degré de perméabilité des membranes capillaires vis-à-vis des protéines ». MASCHAS et LAVOLLAY [121] avaient déjà insisté sur ce point. Nous pensons de même.

minute à la pression atmosphérique et une température de 20°C. C'est là une perméabilité 4.000 fois supérieure à celle d'une membrane de collodion. D'autre part, lorsqu'un vaisseau se dilate, sa surface s'accroît et l'épaisseur de sa paroi diminue. Sa perméabilité doit augmenter et c'est ce qu'on retrouve dans la réponse à l'histamine, dans l'explication de la sécrétion glandulaire, dans l'accélération du cours de la lymphe. Toutefois, pour LLOYD il n'y a pas de relation obligatoire entre vasodilatation et perméabilité capillaire et, pour UNDERHILL, la dilatation provoquée par le nitrite d'amyle ne s'accompagne pas d'augmentation de la perméabilité capillaire. Inversement, la vasoconstriction doit diminuer la perméabilité.

De nombreux autres facteurs vont agir sur la paroi capillaire pour modifier sa perméabilité dans un sens ou dans l'autre (insuffisance d'apport de O₂, élévation ou abaissement de la température, inflammation, certains poisons) et nous rappellerons encore que la membrane vivante des capillaires ne saurait être comparée aux membranes des osmomètres.

Alors, la plus petite élévation de la pression hydrostatique produira un accroissement appréciable du liquide interstitiel et inversement.

DANIELLI a montré que si l'on considère les capillaires comme imperméables aux protéines, il existe une relation mathématique entre pression hydrostatique, pression onkotique et perméabilité (*).

Tous ces facteurs qui règlent l'état de la membrane capillaire, nous croyons qu'on peut les étudier en trois chapitres:

1. facteurs humoraux.
2. facteurs nerveux.
3. facteurs alimentaires.

1° Facteurs humoraux.

a. Les ions. — les cathions monovalents (Na, K) augmentent la perméabilité à l'eau. SHELburne et EGLOFF [166] montrent que pour une

(*) Si R = la vitesse d'accumulation du liquide dans les tissus, Pa = la pression dans la branche artérielle, Pv = la pression dans la branche veineuse, p = la pression onkotique du sérum, l = la longueur de l'anse capillaire, B étant une constante on arrive à :

$$R = \frac{(Pa + Pv)}{(2)} lB - lBp$$

D'où nous pouvons extraire R = (pression hydrostatique) — (pression osmotique) et R = lB (P-p), où nous appelons P la pression hydrostatique et p la pression osmotique. B devient alors $B = \frac{R}{l(P-p)}$ et cette constante B serait la perméabilité capillaire ainsi mesurable.

quantité de protéines donnée, l'œdème est en rapport avec le nombre des ions Na libres. Les cathions bivalents (Ca, Mg) diminuent la perméabilité (KROGH, ROSENOW). Les variations de la perméabilité seraient parallèles à celle de la calcémie (PETERSEN).

L'équilibre acide-base : pH est également important (FISCHER, PETERSEN); il modifie l'état des colloïdes de la membrane et par tant sa perméabilité (ANSELMINO).

L'acidose accroît la perméabilité capillaire. Elle peut être créée par la simple stase circulatoire (DAUTREBANDE) [35] et a sans doute un rôle dans la genèse des œdèmes cardiaques, de même que dans la création des œdèmes par stase circulatoire (cf. plus loin épreuve de LANDIS). Expérimentalement, une acidose très prononcée peut aller jusqu'à permettre le passage de l'albumine qui commence à filtrer à pH 3,5 chez la grenouille (LANDIS).

La concentration moléculaire a une influence sur l'endothélium (DEMOOR) [36] et un appauvrissement du sang en substances solides lèse l'endothélium (CONHEIM et LICHTHEIM).

La concentration en O² a un rôle diversement interprété.

b. Hormones glandulaires.

La post-hypophyse, hormone par excellence des capillaires, a pour KROGH et REIBERG le pouvoir de maintenir le tonus des capillaires. A-t-elle un rôle dans la perméabilité? C'est possible.

La thyroïde accroîtrait la perméabilité (EPPINGER), ce que n'admet pas GREFELD. Pour PETERSEN [145] la perméabilité est variable dans la maladie de Basedow et n'a pas de rapport avec le métabolisme de base. Par contre l'hypothyroïde se traduit par le myxoœdème dont les épanchements ont une formule chimique d'exsudats, c'est-à-dire riche en albumine (MAY) [123].

L'insuline favorise la fixation d'eau dans les tissus (ACHARD), par augmentation de leur réserve en glycogène. En outre elle produit une certaine alcalose. WIDAL et ARRAVI ont montré qu'une forte dose d'insuline pouvait provoquer des œdèmes.

L'hormone corticosurrénale diminue la vitesse de résorption du glyco-colle (LASZT) et celle du glucose (WERZAR).

Un extrait hépatique, « yakriton » de SARO, diminuerait la perméabilité; nous en rapprocherons la lipase hépatique mise en évidence par FIESSINGER.

Un facteur testiculaire (DURAN-REYNALS) [46] (ABBEL et AYLWARD) [1] augmente la perméabilité du tissu conjonctif mais non des vaisseaux. On peut se demander si les hormones femelles n'agissent pas dans le même sens.

Une hormone *splénique* enfin, pour USGAR, libéré par un méca-

nisme hypophyso-surrénalien, diminuerait la perméabilité capillaire comme nous avons vu qu'elle agit sur la résistance capillaire.

c. Hormones tissulaires.

C'est ici le lieu d'envisager le rôle de l'*adrénaline* qui est aussi bien une hormone tissulaire (médiateur chimique) qu'une hormone glandulaire.

Pour KAYIKAWA, elle diminue la perméabilité, mais à forte dose elle provoque l'œdème aigu du poumon (KAUFMANN et LANGE). Pour PÉTERSEN et JAFFE [148], il y a d'abord augmentation de la perméabilité puis une diminution plus importante.

L'*acétylcholine* et surtout l'*histamine* augmentent la perméabilité. La réaction œdémateuse de la triple réaction de LEWISS peut être attribuée à une augmentation de la perméabilité. HARMER et HARRIS [67] utilisant la méthode de DRURY (cf. plus loin), montrent que l'*histamine* exagère la perméabilité, soit seule, soit combinée à la pression circulaire autour du membre, dont elle exagère les effets.

Nous en rapprocherons les substances hydropigènes, proches de l'*histamine*, étudiées par LOEPER, qui appartiennent à la famille des imidazols et qui pour lui, expliquent la méioprégie de perméabilité.

2° Facteurs nerveux.

C'est peut-être dans la 2^e lettre anatomo-clinique de MORGAGNI (1820) qu'on trouve pour la première fois cette question soulevée. Il y est brièvement question d'un ictère dimidié chez un hémiplégique [128]. Plus près de nous l'expérience classique de RANVIER (1860) démontre que la ligature du tronc veineux principal d'un membre est insuffisante à provoquer l'œdème. Celui-ci n'apparaît que si l'on sectionne en même temps les nerfs de ce membre [152]; il devient alors considérable. MAGNUS-ASLEBEN et HOFFMANN montrent qu'après injection de colorants vitaux dans le torrent circulatoire de la grenouille, seuls les muscles paralysés par section nerveuse se colorent [117]. On a depuis longtemps invoqué le rôle du système nerveux dans la genèse des vésicules du zona.

LUHAN, [116] DURAND [45] se sont intéressés aux œdèmes des hémiplégiques. Pour eux, la lésion nerveuse ne crée pas l'œdème, mais le localise par les troubles vaso-moteurs qu'elle provoque. Rappelons que le rôle du facteur nerveux dans l'œdème aigu du poumon, apparaît comme essentiel aux auteurs modernes.

Maintes fois confirmé, ce rôle du système nerveux a été le plus souvent rapporté aux fibres sympathiques. PERISSON [144] montre que les troubles sympathiques sont constants dans l'hémiplegie.

YAMAMOTO [185] apporte toutes sortes de preuves expérimentales: l'œdème disparaît plus vite du côté où l'innervation sympathique a été sectionnée, l'indigo-carmin passe plus vite dans l'urine s'il a été injecté dans les muscles d'un territoire dont l'innervation sympathique a été supprimée. KAWAKAWA montre que les colorants passent plus vite dans la chambre antérieure de l'œil du côté où le sympathique a été sectionné et que l'excitation sympathique ou l'adrénaline diminue cette perméabilité. Toutefois, KAROZAG a réalisé sur l'œil des expériences contradictoires. REILLY et ses collaborateurs ont montré comment l'excitation du sympathique pouvait provoquer des lésions diverses. Le parasympathique aurait un rôle inverse et l'acétylcholine augmenterait la perméabilité. Mais le système végétatif est-il seul en cause? TINEL, UNGAR, GROSSIORD et J.L. PARROT [176] ont bien montré comment les fibres antidromiques que contiennent les racines postérieures agissent sur les capillaires et que leur excitation peut provoquer les mêmes lésions que celles que REILLY a obtenues en s'adressant au sympathique.

C. MÉTHODES TECHNIQUES.

La vitamine C, pour GATTO et SERRA [58], diminue la perméabilité.

La vitamine P tire son nom même de son rôle sur la perméabilité « Perméabilitât-vitamin ». SZENT-GYÖRGYI. Nous ne voulons pas entrer ici dans les développements que mérite cette question et nous réservons de les envisager dans la deuxième partie de ce travail.

Les facteurs susceptibles d'influencer la perméabilité sont donc nombreux. Cela explique la complexité du problème.

C. MÉTHODES TECHNIQUES.

Nous ne nous occuperons ici que de la perméabilité capillaire chez l'homme, renvoyant au livre de GERTHORN et REGNIER et aux publications des différents auteurs pour tout ce qui a trait au problème général de la perméabilité dont nous ne saurions donner ici, ne serait-ce qu'un bref aperçu. Nous étant ainsi limité, nous diviserons les différentes méthodes proposées en quatre groupes que nous envisagerons successivement.

1° Méthodes diverses.

Ce sont des méthodes assez disparates que nous ne ferons que signaler, ce qui nous préjuge en rien de leur intérêt.

Phlycténisation provoquée. — W.F. PETERSEN [145-146] applique un vésicatoire sur l'avant-bras pendant six heures, puis mesure le temps nécessaire à l'apparition de la phlyctène (temps de phlycténisation). Puis, il détermine la teneur en albumine de l'exsudat obtenu et la compare à celle du sang. Le rapport constitue l'indice de perméabilité. Le temps de phlycténisation est d'autant plus court que la perméabilité est plus grande, STRODER [172] emploie sous le nom de méthode de GAUSSLER un procédé analogue. G. DREYFUS et M. LAMOTTE [42] montrent que le glucose de l'exsudat est toujours inférieur à la glycémie. De toutes les critiques que l'on peut faire à cette méthode, la plus pertinente nous paraît être celle de KOURILSKY, qui a fait remarquer qu'on faisait ainsi jouer comme facteur important, l'inflammation locale dont le degré échappe à la mesure.

Signe œdémateux de GORECKI-ZAHORSKI [187]. — Nous avons déjà signalé, en étudiant la résistance capillaire, l'appareil qu'ont décrit ces auteurs. Il peut servir également à mesurer la perméabilité capillaire. La ventouse est surmontée d'un tube gradué. On la remplit d'eau. On fait une dépression qui aspire la peau. L'eau monte dans le tube. Après 5 minutes on ouvre les robinets et l'eau qui n'est plus soumise qu'à la pression atmosphérique redescend légèrement dans le tube. On enlève alors lentement et précautionneusement la ventouse, en notant le moment où la première goutte d'eau filtre entre ventouse et peau. S'il n'y a pas eu d'œdème provoqué par l'aspiration, le niveau est alors le même dans le tube qu'au départ de l'expérience. Sinon, la différence du niveau mesure volumétriquement l'œdème ainsi créé. C'est une méthode quantitative excellente, mais elle ne donne aucune idée sur la qualité du liquide extravasé.

BULLO [20] emploie un appareil du genre de celui de BORBELY. Il fait une dépression de 40 cm de Hg et mesure le temps nécessaire à l'apparition de petites phlyctènes.

BARCROFT et KATO étudient la perméabilité capillaire en comparant la teneur en hémoglobine du sang artériel et du sang veineux.

DOGLOTTI et TAGLIONE injectent du glucose dans l'artère et le dosent dans la veine correspondante [40].

Résultats: Nous n'envisagerons pas les résultats de ces méthodes que nous n'avons pas essayées. Seules d'ailleurs les méthodes de PETERSEN et celle de GORECKI-ZAHORSKI ont été employées par divers auteurs sur une assez vaste échelle. En outre, il faudrait tenir compte de l'imbibition physiologique de la peau. Enfin, elle ne donne aucun renseignement sur la nature du liquide extravasé.

2°. Méthodes utilisant l'injection de colorants vitaux.

Elles nécessitent l'emploi de colorants très diffusibles et en assez grosses quantités.

Injection de colorants et élimination rénale. — Ces méthodes sont parmi les plus anciennes et la première d'entre elles fut préconisée par ACHARD (bleu de méthylène). Mais la physiologie rénale est encore très discutée, quant au mécanisme de la sécrétion urinaire. Pour REGNIER les forces physiques n'expliquent pas tout et l'existence d'une fonction sécrétrice est nécessaire. En cas d'albumine, le passage est plus rapide.

Épreuve jumelée au rhodanate de sodium et au bleu de Chicago. CACHERA et BARBIER [21] ont récemment proposé une épreuve précieuse, qui donne sur les variations liquidienues entre sang et liquide interstitiel des renseignements extrêmement précis. Le rhodanate permet d'évaluer l'ensemble des liquides extracellulaires, le bleu le volume plasmatique ; la différence indique donc le volume du liquide interstitiel. On pourrait donc l'utiliser pour la mesure de la perméabilité capillaire. Mais, là encore les résultats sont purement quantitatifs. Cette méthode demande en outre de multiples prises de sang, des examens de laboratoire nombreux et nous croyons qu'il faut voir là avant tout une excellente méthode de contrôle.

Injection de colorant intracutaneux et mesure du temps de passage à la peau, soit à l'aide d'une injection d'histamine intradermique en s'inspirant de l'idée de BARBARO-FORRERO qui met ainsi en évidence le prurit (papule jaune), soit, à l'aide d'une boule d'œdème provoquée par le sérum physiologique (HOFF et LEUWER), soit encore par l'étude du dermatographisme (EBBECKE, pour qui la perméabilité capillaire est maxima 3 minutes après l'excitation).

Résultats: Ces méthodes à base d'injection de colorants donnent des résultats quantitatifs, mais ne nous renseignent pas sur les proportions relatives d'eau, d'albumine, etc., contenues dans le liquide qui a filtré hors des capillaires.

3°. Méthodes pléthysmographiques.

MENDE a montré en 1919 qu'après compression du bras à 50 cm d'eau par un brassard circulaire, l'œdème provoqué disparaît vite quand on enlève le brassard. Par contre, si l'on a utilisé une pression égale ou supérieure à 63 cm d'eau, cet œdème est lent à disparaître.

DRURY et JONES [43] ont mis au point une méthode qui a été employée par de nombreux auteurs. Après avoir montré que la striction d'un membre détermine dans le segment distal de celui-ci une di-

latation des petits vaisseaux, qui atteint son maximum au bout de dix minutes, il ajoute que, passé ce temps, toute augmentation nouvelle de volume du membre, d'ailleurs légère, est due à l'œdème interstitiel.

Ils se servent d'un pléthysmographe spécialement construit en forme de grande botte pour y loger la jambe et le pied. L'appareil contient de l'eau à 36° C. Après un repos de 40 à 45 minutes, on place le membre dans l'appareil. Puis, après un nouveau repos de 15 minutes, on établit pendant 30 minutes une pression circulaire sur la cuisse (pour laquelle ils ne donnent pas de valeur standard) ; l'eau atteint dans le manomètre de l'appareil un niveau plus haut qu'au départ. On mesure cette différence. Les courbes obtenues sont comparables chez tous les sujets. Au début ascension rapide puis beaucoup plus lente entre la 10^e et la 30^e minute.

C'est cette dernière portion de la courbe qui est intéressante, car elle mesure l'œdème. Celui-ci doit commencer à se former plus tôt, mais on ne peut alors le mesurer, masqué qu'il est par la turgescence non achevée des gros vaisseaux. Ils expriment les résultats en cc d'œdème pour 100 cc de jambe. Il n'y a pas de variation de gauche à droite chez les sujets bien portants. La vitesse de formation de l'œdème croît avec la pression veineuse et il existe entre elles une relation simple. La pression de posture suffit à entraîner un œdème de 0,3 à 0,4 cc pour 100 cc de jambe, équivalant ainsi à 20 mm de Hg. L'élévation de la température accroît la rapidité de formation de l'œdème, de même l'exercice prolongé. Le signe du godet n'apparaît qu'après une augmentation de volume de 10 p. cent ce qui nécessite une pression de 60 mm de Hg. pendant 2 h, 30 à 36° C.

KROGH, LANDIS et TURNER [84] se servent d'un pléthysmographe très perfectionné qu'ils appliquent sur l'avant-bras. Ils calculent le « volume réduit » du membre (= volume du bras-volume des vaisseaux). Ils montrent que le liquide plasmatique commence à filtrer à partir d'une pression de 17 cm d'eau à une vitesse proportionnelle à la valeur de la pression. Chaque cm d'eau de pression accroît la vitesse de filtration de 0,023 cc par minute pour 100 cc de bras.

Le liquide filtré contient 1,5 p. cent d'albumine. Si la pression osmotique est élevée, la vitesse de filtration pour une pression veineuse donnée est nettement plus basse.

FIESSINGER, OLIVIER et SANDOR [54] ont décrit un test très simple. Ils apprécient le volume atteint par la main plongée dans un petit pléthysmographe, après stase veineuse pendant un temps donné (10 minute de garrot). Normalement il ne se produit rien. Dans les cas pathologiques, il y a une nette augmentation de volume.

BLANCHARD [17], utilisant l'appareil et la méthode de PAYAN,

remplace le pléthysmographe par un manchon de VAQUEZ relié à un manomètre à eau. La contrepression est exercée avec un appareil de PACHON. Il obtient une courbe analogue à celle de DRURY, mais il ne s'intéresse qu'à sa première partie: « temps de réplétion veineuse ».

Résultats: Ces méthodes sont très précises, d'application facile et peu pénible. Mais, elles ne nous donnent, elles non plus, que des résultats avant tout quantitatifs.

4° Méthodes utilisant la stase provoquée et l'analyse sanguine.

Celles-ci ont l'avantage de nous donner des renseignements à la fois qualitatifs et quantitatifs sur les échanges de liquides.

Méthode de l'orthostatisme provoqué (ACHARD). Nous l'avons déjà envisagé au cours de notre exposé physiologique.

Méthode de LANDIS [91]. Celle-ci est théoriquement parfaite. Si les capillaires sont imperméables aux protéines, une fuite de liquide plasmatique doit amener une concentration en protéines. On savait déjà (DAUTREBANDE) [35] que la stase provoquée amenait une concentration sanguine, la fuite d'eau pouvant atteindre 20 p. cent, cette fuite d'eau atteignant aussi bien les globules que le plasma. En outre, elle entraîne une acidose locale sur laquelle nous reviendrons.

Technique. — Le sujet étant couché, au repos depuis 30 minutes, les bras au niveau du cœur, LANDIS applique, au niveau du bras, d'un côté, un brassard type RIVA-ROCCI qu'il gonfle rapidement jusqu'à une pression de 9 mm de Hg. On obtient ainsi une turgescence veineuse, mais rien de plus, l'étude pléthysmographique montrerait en effet qu'il ne se forme pas d'œdème. De l'autre côté on crée des pressions variables de 20, 40, 60, 80 mm de Hg.

On entretient chacune de ces diverses pressions 30 minutes, puis on prend à chaque bras du sang, qu'on rend incoagulable. Les examens suivants sont alors pratiqués: hématocrite, numérations globulaires, teneur en hémoglobine, dosage des protéines par la méthode de HOWE. Il faut prendre soin de tenir compte de la fuite d'eau pour évaluer la fuite d'albumine et toujours se rapporter à 100 cc de sang initial. Nous donnons en note la méthode de calcul employée par LANDIS. (*)

(*) On postule que tout le liquide filtré vient du plasma. Si le volume p. cent des globules rouges du sang témoin est C_1 et celui du sang concentré C_2 , la fuite d'eau pour 100 cc de sang concentré est $X = 100 - 100 \frac{C_1}{C_2}$. Si le volume p. cent de protéines du plasma normal est Pr_1 et celui du plasma concentré Pr_2 , tandis que Pl_1 et Pl_2 représentent les volumes de plasma normal et concentré, pour 100 cc de sang initialement non concentré, on a :

Les premières expériences de PLASS et ROURKE donnaient des résultats ininterprétables, faute de cette précaution. Si, comme LANDIS, on refait leurs calculs, on s'aperçoit qu'ils deviennent très clairs.

Résultats. — La perte d'eau augmente comme la pression veineuse, mais elle ne lui est pas directement proportionnelle. La fuite de protéines est prouvée par le fait que la quantité trouvée est inférieure à celle qui est prévue par le calcul. C'est ainsi, que pour 80 mm de Hg. le filtrat contient de 0,1 à 2,8 p. cent de protéines ce qui n'est pas négligeable. On peut donc dire qu'à partir de cette pression, les capillaires laissent passer les protéines. L'analyse chimique permet de faire la part respective de l'albumine et de la globuline.

Voilà donc une méthode qui nous donne à la fois des renseignements quantitatifs et qualitatifs. On sait combien d'eau, combien d'albumine ou de globuline ont fuit à travers les capillaires pour une pression et un temps donné. Elle est précise et si elle n'est pas très simple d'application et demande des calculs délicats, elle nous donne des renseignements supérieurs à ceux de toutes les autres méthodes. De nombreux auteurs l'ont utilisée: EPPINGER, SZENT-GYÖRGYI, CHIRAY, MASCHAS, LAVOLLAY, Melle PATIN et SEVIN [29] l'ont également utilisée mais ils créaient une contrepression beaucoup plus forte, 40 cm de Hg, pendant 30 minutes. Cela rend la méthode déjà désagréable, véritablement pénible; de plus la circulation artérielle est arrêtée et cela explique sans doute certains résultats paradoxaux. Nous l'avons appliqué dans six cas pour notre compte, mais l'avons abandonnée pour toutes ces raisons. D'ailleurs, MASCHAS et LAVOLLAY sont revenus depuis à une pression beaucoup plus faible de l'ordre de 8,5 cm de Hg. [121].

Critiques à la méthode de LANDIS. — Cette méthode théoriquement satisfaisante n'échappe cependant pas à de graves critiques.

Choix du témoin. — Seule une étude des globules rouges peut le fournir. Mais on ne peut se baser sur les résultats que donne l'hématocrite, car le volume globulaire est variable. C'est ainsi que DAU-

$$Pl_2 = Pl_1 - X \text{ et } Pr_2 = Pr_1 \frac{Pl_1}{Pl_1 - X}$$

Si on compare le volume p. cent calculé Pr_2 avec celui qui est observé Pr'_2 on peut alors mettre en évidence la perte de protéines pour 100 cc de sang initial.

$$\Delta Pr = Pl \times \frac{Pl_1}{100} - Pr'_2 \times \frac{Pl - X}{100}$$
 Connaissant X et ΔPr , on peut calculer le pourcentage de protéines dans le liquide filtré. EPPINGER emploie une méthode de calcul assez analogue.

TREBANDE trouve que pour une perte d'eau de 20 p. cent sur le sang total, le volume des globules rouges diminue de 10 p. cent. Il faut donc choisir une grandeur qui au cours de l'épreuve varie comme le nombre des globules rouges. Les numérations globulaires sont trop approximatives et le calcul d'erreur montre qu'il faudrait obtenir une précision de 0,5 p. cent, ce qui est impossible.

Choix de l'échantillon. — Avec J.L. PARROT et H. COTEREAU, nous avons trouvé que le sang prélevé dans la veine après contre-pression est hétérogène et que, si on le recueille en échantillons fractionnés, on trouve que le poids des extraits secs aussi bien que la densité des divers prélèvements sont grandement variables. Si on considérait le prélèvement sanguin total après stase comme homogène, on obtiendrait une valeur plus basse pour la perméabilité capillaire, la différence pouvant atteindre 15 p. cent. Enfin nous attirons l'attention sur la nécessité absolue de se livrer à un calcul d'erreur souvent délicat.

D. CONCLUSIONS SUR LES DIVERSES MÉTHODES DE MESURE DE LA PERMEABILITE CAPILLAIRE. MÉTHODE PROPOSÉE (*).

Aucune des méthodes jusqu'ici employées n'échappe à de graves critiques. Nous avons avec J.L. PARROT et H. COTEREAU essayé d'y échapper.

Après stase comme dans la technique de LAMDIS, nous prélevons le sang en échantillons fractionnés. Un dosage colorimétrique de l'hémoglobine dans les diverses fractions nous indique l'échantillon qu'il faut choisir, nous considérons comme tel celui qui est le plus concentré. Dans cet échantillon et dans le prélèvement témoin un dosage colorimétrique de l'hémoglobine à 0,5 p. cent près au moyen du photomètre graduel de PULFRICH, nous permet de calculer le volume de liquide perdu par le sang. Enfin le dosage de divers corps et notamment des protides dans ces deux échantillons nous donne la composition du liquide perdu par le sang.

E. VARIATIONS DE LA PERMÉABILITÉ CAPILLAIRE

Malgré tous les travaux qui lui ont été consacrés, nous savons assez peu de choses sur les variations de la perméabilité capillaire. Toutefois, nous connaissons de nombreux facteurs susceptibles de la faire varier.

(*) J.-L. PARROT, H. COTEREAU, P. GALMICHE : Recherches sur le sang de stase en vue d'établir une technique pour mesurer la perméabilité des capillaires. *Soc. Biol.* 9-6-45.

a. Facteurs physiologiques.

L'âge diminuerait la perméabilité capillaire. La menstruation et la grossesse l'augmentent. (PETERSEN). L'exercice augmente la perméabilité qui est en rapport avec le métabolisme local.

b. Agents physiques.

La lumière, les rayons ultra-violets (TCHAKOTINE), le radium augmentent la perméabilité cellulaire. De même l'excitation électrique et l'excitation mécanique (dermographisme). Il serait intéressant d'étudier leur rôle sur la perméabilité capillaire.

c. Agents pharmacologiques.

Les *tanins* (HEUBNER, HANDOWSKY) diminuent la perméabilité cellulaire et nous signalerons ici que les catéchines font partie des tanins.

Les *narcotiques* (REGNIER) [59] ont une action variable; les uns augmentent, les autres diminuent la perméabilité cellulaire.

Les *poisons* peuvent être classés suivant leur effet sur la perméabilité (LAPICQUE) [92-93]. Dans une première catégorie on peut ranger ceux qui diminuent la chronaxie, agissent sur la substance fondamentale en y faisant pénétrer l'eau, excitent les fibres musculaires. Ce sont par exemple la guanidine et la pilocarpine. Dans une deuxième catégorie on rangera des poisons comme le curare et l'atropine qui augmentent la chronaxie, rendent l'hydratation plus difficile. Et LAPICQUE de remarquer que cette classification correspond à la systématisation classique en parasympathomimétiques et sympathomimétiques.

Le rôle de ces trois catégories d'agents pharmacologiques sur la perméabilité cellulaire est connu. Leur rôle sur la perméabilité capillaire est encore à démontrer, nous les citons ici à cause de l'intérêt qu'ils présentent, mais nous ne voulons pas dire que ce sont là des facteurs de variation de la perméabilité capillaire.

Les *diurétiques* augmentent la perméabilité rénale aux colorants.

L'histamine (DALE et RICHARDS) augmente la perméabilité capillaire (HARMER et HARRIS) [67] et nous avons vu que la boucle d'œdème de la triple réaction de LEWIS peut s'expliquer ainsi.

d. Les hormones.

Les hormones hypophysaire antérieure (UNGAR), corticosurrénalienne, splénique (UNGAR), l'adrénaline diminueraient la perméabilité. Par contre les hormones génitales, thyroïdienne, l'insuline l'augmenteraient.

e. Les vitamines.

Les vitamines B₁ et B₂ seraient sans action (GATTO et SERRA). La vitamine C et surtout la vitamine P la diminueraient. Le rôle de cette dernière a été plus particulièrement étudié, mais nous nous réservons de l'exposer dans notre deuxième partie.

F. RAPPORTS ENTRE PERMÉABILITÉ ET RÉSISTANCE CAPILLAIRES.

L'étude de la perméabilité capillaire étant cliniquement difficile, peut-on se baser pour en avoir une idée sur celle de la résistance capillaire ? Autrement dit, existe-t-il entre elles un rapport simple et peut-on dire qu'une résistance faible traduit une perméabilité exagérée et inversement ? SZENT-GYÖRGYI le pense. Mais l'argument qu'on peut voir dans l'action de la vitamine P qui accroît la résistance et diminue la perméabilité n'est pas suffisant, et nous ne croyons pas que ces deux notions soient nécessairement liées l'une à l'autre.

*
* *

Dans cette première partie nous avons réunies nos connaissances physiologiques sur la résistance et sur la perméabilité des vaisseaux capillaires. Celles-ci connues, l'étude de la vitamine P, que nous allons maintenant entreprendre, va se trouver facilitée.

DEUXIÈME PARTIE

La Vitamine P

I. — HISTOIRE DE LA VITAMINE P

L'histoire de la vitamine P est brève, elle n'a pas encore dix ans. Toutefois nous rappellerons qu'avant la découverte de l'acide ascorbique par SZENT-GYÖRGYI, certains auteurs parlaient de la dualité des vitamines C. Ils parlaient des vitamines C₁ et C₂ [159-15]. Les travaux de RYGH ne suscitèrent que des critiques et tombèrent dans le discrédit. La découverte de l'acide ascorbique acheva de leur ôter tout intérêt et l'on ne parla plus que de « la » vitamine C, qui fut dès lors considérée comme unique et représentée par l'acide ascorbique.

Mais bientôt ces mêmes auteurs, qui avaient affirmé l'unité de la vitamine C, trouvent que l'acide ascorbique n'explique pas tout et font appel, dans le scorbut même, à l'existence d'une nouvelle vitamine. La notion de l'existence possible d'une deuxième vitamine C était cependant si bien ruinée d'une part, d'autres considérations de physiologie générale attirant alors l'attention, d'autre part, qu'ils appelèrent cette nouvelle vitamine : Vitamine P (vitamine de perméabilité).

Nous n'avons pas à juger ici la valeur scientifique des travaux de RYGH; mais il nous semble cependant intéressant de les rappeler d'autant que ce qu'il appelait vitamine C₂ n'est pas sans analogies aussi bien chimiques que physiologiques, avec ce que nous appelons aujourd'hui : Vitamine P.

Quoiqu'il en soit, cette histoire est toute récente. Il est difficile de juger la valeur des travaux qu'elle a suscités. Aussi avons-nous adopté pour les exposer un plan purement chronologique.

C'est en 1936 que SZENT-GYÖRGYI (*) montre que l'orange, le ci-

(*) RUSZNYAK et SZENT-GYÖRGYI : *Nature*, 1936, 138, 27.

tron, le paprika, employés comme sources de vitamine C, augmentent la résistance des vaisseaux capillaires et guérissent certains purpuras de l'homme. SEBASTIANELLI de son côté remarque les mêmes effets salutaires avec le jus de citron. Mais, alors que beaucoup d'auteurs rapportent ces succès à la vitamine C, ARMENTANO montre qu'il est impossible de reproduire cette action avec la vitamine C pure sous forme d'acide ascorbique, ce qui sera confirmé en 1937, par ELMBY et WARBURG [48].

SZENT-GYÖRGYI et ses collaborateurs font l'hypothèse qu'il s'agit là d'un effet dû à un principe présent dans les fruits, conjointement à l'acide ascorbique, mais différent de lui. Dans une première note avec RUSZNYAK (*), SZENT-GYÖRGYI affirme cette dissociation entre les effets obtenus avec les extraits de fruits d'une part, avec l'acide ascorbique d'autre part. Puis, dans un important article, basé sur laquelle vont reposer presque toutes les recherches ultérieures, ARMENTANO, BENSATH, BERES, RUSZNYAK et SZENT-GYÖRGYI [6] exposent en détail les résultats de leurs recherches et les conclusions qu'ils en tirent. Voici en bref, ce qu'elles sont. Les auteurs décrivent d'abord les procédés de préparation de leur extrait qu'ils dénomment « citrin ». Ils en relatent les propriétés physiques et chimiques, exposent sa composition, voisine de l'hespéridine, qui est celle d'un « diglucoside d'une substance du groupe de la flavone ». Mais la citrine n'est qu'un mélange et le problème se pose alors de savoir quel en est le corps chimique actif.

Les mêmes auteurs étudient les propriétés biologiques des flavones, dont FUKUDA puis CZIMMER s'étaient déjà occupés. Ils soumettent des cobayes à un régime scorbutigène. Une partie des animaux reçoit en outre un extrait de citron, exempt d'acide ascorbique (citrine), et les auteurs observent que les hémorragies, notamment intestinales et musculaires, sont moins nombreuses, la survie plus longue par rapport aux animaux témoins. Ils créent alors le nom de vitamine P (vitamine de perméabilité, nous verrons pourquoi plus loin) et pour eux cette nouvelle vitamine représente l'agent actif de la citrine.

S'étant, par ailleurs, adressés aux purpuras chroniques et après avoir vérifié que la vitamine C ne modifie ni le nombre des thrombocytes ni la résistance des vaisseaux capillaires, ils avaient constaté que les purpuras « vasculaires » non thrombopéniques s'accompagnent en général d'une diminution de la R.C., sans qu'il y ait toutefois une corrélation absolue. Cependant plusieurs auteurs, comme

(*) RUSZNYAK et SZENT-GYÖRGYI : *Nature*, 1936, 138, 27.

le rappelle FAURE-BEULIEU, avaient amélioré des purpuras avec la vitamine C. Or la résistance capillaire habituellement basse dans ces purpuras s'élèvent sous l'influence de la citrine, quoique lentement et avec un certain retard, et diminue lors qu'on la supprime. Ils admettent alors les idées qu'EPINGER, KAUNITZ et POPPER [50] avaient exposées, un an plus tôt indépendamment de toute notion de vitamine P, à savoir que lorsque la résistance des capillaires est basse, la perméabilité de ceux-ci est accrue; et, pour eux, l'état hémorragique ne serait que le degré le plus élevé de cette modification de perméabilité, d'où le nom de « Perméabilitât vitamin ». C'est également, dans un ordre d'idées différent, la conception à laquelle se rallient TINEL, UNGAR, PARROT et GROSSIORD, après leurs études sur les lésions infraçtoïdes produites par l'histamine ou par l'excitation des racines postérieures [176]. De fait, ils trouvent que la perméabilité vasculaire est accrue dans les cas de purpura vasculaire et qu'elle régresse sous l'influence de la citrine. Ils terminent leur important mémoire en posant la question de savoir si ces propriétés de la citrine s'étendent à d'autres substances du groupe des flavones.

La même année, BRUCKNER et SZENT-GYÖRGYI annoncent que la citrine est composée d'hespéridine et d'un glucoside d'ériodictyol qui proviendrait lui-même d'un processus de déméthylation naturelle de l'hespéridine. Ces deux corps sont deux formes différentes de la flavone des oranges et des citrons (cité d'après LAVOLLAY [98] p. 131).

Bref, en cette première année de recherches, l'activité clinique de la « citrine » est établie, elle contient un principe dont la nature vitaminique est démontrée ainsi que son action spécifique sur le système capillaire qu'il partage avec d'autres substances du groupe des flavones (BENSATH, RUZNYACK et SZENT-GYÖRGYI) c'est ce principe actif qu'il s'agit de mettre en évidence. Nous remarquerons que cette action est lente et d'assez faible intensité.

L'année suivante, 1937, BENSATH, RUSZNYAK et SZENT-GYÖRGYI (cités d'après LAVOLLAY) montrent que l'hespéridine et l'ériodictine sont actives, ce qui démontre que la structure flavavonique est indispensable, le flavonol correspondant étant dépourvu d'activité. Ils affirment que le scorbut expérimental est une double avitaminose C + P.

MENKIN [125], LAJOS, EULER [51], ELMBY et WARBURG [48], ZACHO publient des résultats qui confirment les résultats des auteurs hongrois ou leur sont parallèles. HUSZACK [73] précise comment la citrine injectée est excrétée.

Mais d'autres auteurs s'élèvent contre les faits avancés par SZENT-GYÖRGYI et ses collaborateurs. GAAREENSTROM trouve que la citrine accroît sur l'embryon de poulet l'effet hémorragique du venin de serpent. Et surtout ZILVA [188], reprenant toutes les expériences de SZENT-GYÖRGYI, en suivant scrupuleusement les techniques, aboutit à des résultats totalement négatifs, tant pour l'héspiridine que pour l'ériodictyol. Il pense qu'une petite quantité d'acide ascorbique était présente dans les extraits de SZENT-GYÖRGYI et que ces traces d'acide ascorbique activaient la vitamine P, ce qu'admettent BENSATH et DAS.

SZENT-GYÖRGYI, ne pouvant lui même reproduire ses premières expériences, accepte cette interprétation (SZENT-GYÖRGYI et BENSATH) (*).

Mais MOLL va plus loin et pour lui ni l'héspiridine ni l'ériodictyol ne modifient les symptômes des cobayes privés de vitamine C, même s'ils reçoivent dans leur régime des traces d'acide ascorbique.

En 1938, SZENT-GYÖRGYI fait le point de la question. Il maintient que la citrine (mélange de flavones extrait du citron) exerce une action favorable sur la fragilité et la perméabilité des capillaires. L'action hypotensive passagère de l'injection intraveineuse serait due à un peu de quercétol présent dans le mélange (ce qu'ont démontré d'autres auteurs cités plus loin). H. FRANKÉ montre que la vitamine C ni la « citrine » n'ont d'action sur la résistance capillaire mais que par contre les jus de fruits ont une action nette et élèvent la R.C. [56]

Mais surtout, cette même année, HUSZAK fait une importante découverte dans le domaine de la biologie générale : Le système composé de « peroxyde et de peroxydase » oxyde l'acide ascorbique qu'à une vitesse restreinte. Or l'addition de certains diphenols à ce système permet l'oxydation rapide de l'acide ascorbique. Certains dérivés de la flavone sont très actifs, par exemple le quercétol, l'ériodictyol » (*).

Son maître, SZENT-GYÖRGYI, propose alors pour rendre compte des phénomènes respiratoires des plantes à peroxydase le système suivant :

- I. Acide ascorbique + acide ascorbique oxydase $\rightleftharpoons$ acide déhydrascorbique + $H^2 O^2$
- II. $H^2 O^2$ + peroxydase + flavone + acide ascorbique $\rightleftharpoons$ acide déhydrascorbique

(*) BENSATH et SZENT-GYÖRGYI : Vitamin P. *Nature*, 1937, 140, 426.

(*) Cité d'après J. LAVOLLAY, thèse, p. 98.

où la flavone intervient comme co-ferment d'un système fermentaire. Il semble que SZENT-GYÖRGYI pense qu'il en va de même dans l'organisme animal, d'où son ralliement à l'idée que la citrine a besoin, pour manifester son activité, d'une petite quantité d'acide ascorbique. Notons qu'il s'agit là d'une conception seconde.

Par ailleurs, LOTZE obtient de bons résultats dans l'intoxication diphtérique expérimentale avec la citrine qui selon lui « potentialise » la vitamine C. JERSILD [80] fait de même dans un cas de purpura de SCHÖNLEIN - HENoch.

Quelques travaux, se plaçant d'un point de vue différent, paraissent signés de RAUNERT [153], de LAJOS [89], ARMENTANO, HATZ et RUSZNYACK [9]. Enfin les autres corps flavoniques sont également examinés et leurs propriétés décrites par JOKORAY et CZIMMER [168] JENNEY et CZIMMER [77], ARMENTANO, HATZ et RUSZNYACK (notamment leur action hypotensive citée plus haut.)

Au terme de cette année 1938, la question et la vitamine P n'a donc pas fait de gros progrès et les travaux qui s'y rapportent se raréfient. Citons en 1939 ceux de SCARBOROUGH [161], qui affirme encore une fois que les jus de fruits contiennent une substance qui accroît la R.C., de NEUWEILER [131], qui ne retrouve pas cette substance dans le lait.

Toutefois il faut nous arrêter plus longtemps sur un travail capital qui apporte beaucoup de clarté à tous ces problèmes, c'est l'article que ZACHO [186] consacre à l'influence comparée de l'acide ascorbique et de la citrine sur la résistance capillaire du cobaye.

Il pense, comme SZENT-GYÖRGYI, que le scorbut expérimental est dû à la carence combinée en facteurs C et P et que l'avitaminose P n'a pu être réalisée à l'état pur (pas de régime strictement dépourvu de flavones). Il étudie avec une technique très précise, qu'il expose en détail, la R.C. des cobayes normaux et des cobayes soumis à un régime scorbutigène déterminé. Chez ces derniers, l'adjonction au régime d'acide ascorbique et de citrine amène la guérison, l'adjonction de citrine n'empêche pas la mort, mais relève la R.C. et fait disparaître en deux jours les hémorragies intestinales; l'adjonction d'acide ascorbique seul empêche la mort, mais la R.C. s'abaisse et ne remonte que sous l'influence de la citrine. Il montre ainsi d'une manière indiscutable le rôle de la vitamine P (citrine) sur la R.C.

En 1940, en France, à l'instigation du Professeur JAVILLIER, JEAN LAVOLLAY commence à s'intéresser à ce problème, à la solution duquel il a tant contribué. Depuis lors la vitamine P connaît un regain croissant d'intérêt et nous allons voir comment les résultats vinrent rapidement s'ajouter les uns aux autres.

L'hypothèse de travail faite par J. LAVOLLAY et NEUMANN à cette époque est la suivante : « S'il existe une ou des substances douées de la propriété de contrôler la perméabilité capillaire, il est permis de supposer que cette propriété est imputable à un effet sur le tonus des vaisseaux précapillaires, cet effet pouvant se manifester par l'intermédiaire de la sympathine. Le phénomène le plus simple à envisager apparaît dès lors comme consistant dans la préservation de la sympathine par la substance active ». Il prépare des extraits d'orange très purifiés, représentant la fraction flavonique et flavanonique, libérés de leur hespéridine, et étudie l'action de ces extraits sur l'autoxydation de l'adrénaline en milieu tamponné.

En 1941, avec NEUMANN [101], il trouve que ces extraits inhibent fortement l'autoxydation de l'adrénaline et que cette propriété est partagée par d'autres substances polyphénoliques d'origine végétale, dans un ordre d'activité qu'il donne. Ces recherches photométriques sont complétées par des recherches sur les organes isolés (intestin et vésicule séminale de cobaye, utérus de lapine vierge) et montrent que l'adrénaline est maintenue sous forme active dans le bain. Les diverses substances obtiennent par ce procédé le même rang de classement dans leur activité. Mais ces diverses substances se montrent sans activité sur le muscle lisse. Aussitôt LAVOLLAY, avec MASCHAS et NEUMANN commence l'étude *in vivo* chez le chien chloralósé : il avance que la quercitrine prolonge la durée d'action de l'adrénaline. Le pouvoir d'inhiber l'inactivation de l'adrénaline appartiendrait donc à une série de substances dérivées du flavonol ou de la flavanone qui sont décrites et classées. Ces substances existent normalement dans l'alimentation de l'homme et passent dans l'urine.

Avec NEUMANN, LAVOLLAY affirme que le système d'oxydation de SZENT-GYÖRGYI et HUSZAK a son pendant dans le règne animal :

Peroxyde -- peroxydase -- flavone -- adrénaline $\rightarrow$ adrénochrome ;
et que la flavone accélère *in vitro* l'oxydation péroxydasique de l'adrénaline.

A côté de ces travaux initiaux de LAVOLLAY, dont on mesure toute l'importance, nous citerons à la même époque un article de RUSZNYAK et BENKO [158] qui estiment réaliser une carence en vitamine P. seule, en se servant du rat blanc (qui fait la synthèse de la vitamine C) et retrouvent ainsi l'action des flavones sur la résistance capillaire ; un article de VACEK [182], montre que la citrine augmente la résistance capillaire, raccourcit le temps de coagulation et est sans action sur le nombre de thrombocytes.

Nous ferons les plus grandes réserves sur une publication de SCHABER [162], qui fait état de résultats quasi miraculeux de la ci-

trine sur 158 eczéma, affection qu'il considère comme l'expression même de l'avitaminose P.

Enfin, devant la Société médicale des Hôpitaux de Paris, BINET et TANRET [16], LAEDERICH [88], préconisent le jus de citron (et non l'acide ascorbique) dans le traitement des ascites cirrhotiques. C'est là la première application thérapeutique à un épanchement.

L'année suivante, 1942, SÉVIN [164], travaillant sous la direction de LAVOLLAY, montre que les substances inhibitrices de l'autoxydation de l'adrénaline, accroissent la R.C. du cobaye. A. MAGER montre que l'hétéroside de l'ériodictyol, présent dans la citrine, serait un rhamnoside d'ériodictyol. PARIS [134] rapporte une observation analogue à celles de BINET et de LAEDERICH. CHIANCONE retrouve l'action favorable du facteur P sur les hémorragies du scorbut expérimental. LAVOLLAY et NEUMANN précisent à nouveau que la prolongation d'action de l'adrénaline sur l'intestin de cobaye par les dérivés hydroxylés de la flavone est bien due à l'inhibition de l'oxydation de cette substance (*). Dans le domaine de la clinique humaine, s'adressant à un cirrhotique dont la R. C. était abaissée, LAVOLLAY avec CHIRAY, MASCHAS, Melle PATIN et SEVIN [29] montrent que l'extrait flavonique injecté au sujet l'améliore (la R.C. s'accroît, la P.C. perturbée revient vers la normale), que l'arrêt du traitement amène une rechute, sa reprise la guérison.

Mais le travail le plus important à cette date est celui de J. LAVOLLAY et J.L. PARROT [102]. Voulant étudier d'une manière précise l'action des dérivés de la flavone *in vivo* sur les effets physiologiques de l'adrénaline, après avoir étudié la pression artérielle, le tonus de l'intestin et de l'estomac, le volume de la rate, ils choisissent comme test la membrane nictitante du chat anesthésié au Numal et ils trouvent que les substances dérivées de la phényl benzo- γ -pyrone n'ont pas d'action.

Ils étudient alors des corps de constitution voisine « afin de rechercher si certains ne posséderaient pas à la fois la propriété d'accroître la résistance capillaire et celle de prolonger *in vivo* les effets de l'adrénaline » et c'est ainsi qu'ils trouvent que la catéchine cristallisée, préparée par LAVOLLAY et SEVESTRE et qui est un dérivé du chromane, réunit ces propriétés. « Cette substance accroît considérablement la résistance capillaire du cobaye et permet en outre d'augmenter la durée d'action de l'adrénaline sur la membrane nictitante du chat, propriété qui n'est pas due aux impuretés ».

(*) LAVOLLAY et NEUMANN utilisent un dispositif ingénieux qui n'est pas sans analogie avec celui de WILSTHIRE [184] avait employé en 1931 pour démontrer que les tissus vivants retardent l'oxydation de l'adrénaline.

Ils concluent que cette substance d'origine végétale est douée d'une « propriété vitaminique P très élevée. Aucune des substances mises en cause jusqu'à présent ne possède ces propriétés à un degré aussi élevé que la catéchine ». Son action est en effet rapide, intense et durable.

En 1943, J. LAVOLLAY [98] résume ses recherches personnelles dans sa Thèse de Sciences sur « L'autoxydation des diphenols et en particulier de l'adrénaline. Structure et rôle fonctionnel de la vitamine P », à laquelle nous nous sommes souvent référés. Son élève SEVIN [164] publie ses recherches sur l'activité comparée des « différents dérivés polyhydrozylés de la flavone sur la résistance des capillaires du cobaye normal et du cobaye scorbutique. »

Citons encore les publications de POLLARD sur les origines extractives du facteur P, de KUCHINSKY [86], de BACHARACH, COATES, MIDDLETON, de DIECKOFF sur les troubles de la perméabilité capillaire dans diverses maladies, l'important mémoire de FRANK [57] que nous avons envisagé dans notre première partie.

En outre LAVOLLAY et PARROT poursuivent leurs recherches. LAVOLLAY [96-97] rappelle la double action de la catéchine sur la R.C. et sur la durée d'action de l'adrénaline qu'il a mise en évidence avec PARROT. Il rapproche la vitamine P ainsi considérée (catéchine) de la vitamine E, autre dérivé du chromane et rappelle son hypothèse sur le mécanisme d'action de la vitamine P sur la R.C. L'action des flavones n'a, comparativement que peu d'importance.

J.L. PARROT [136] montre que l'adrénaline augmente la résistance des capillaires; il rappelle en outre comment, n'ayant pas retrouvé *in vivo* les effets physiologiques annoncés par LAVOLLAY et NERMANN, LAVOLLAY et lui-même ont été conduits à étudier les propriétés physiologiques de la catéchine. Il établit enfin que cette substance est active par voie buccale.

C'est cette même année que LAVOLLAY, PARROT et SEVESTRE [103], s'attachant à préparer des extraits de plus en plus purs, trouvent que la d-catéchine pure n'a pas d'action. Mais ils montrent que l'apicatéchine, impureté présente dans les eaux mères colorées, possède la fonction vitaminique P à un degré plus élevé qu'aucun corps connu.

Enfin LAVOLLAY et VIGNAU [106] montrent que la catéchine peut s'oxyder en cyanidol, en se servant d'un peroxyde et en opérant en acide sulfurique concentré. Le cyanidol étant coloré (rouge-violet) et caractérisable, il y a là non seulement une synthèse du cyanidol mais encore une méthode de détection de la catéchine qui peut en outre se prêter à un dosage. C'est la seule réaction connue de caractérisation de la catéchine. Malheureusement cette réaction n'est pas

praticable dans les humeurs de l'organisme. Il n'existe pas de réaction de caractérisation certaine de l'épicatéchine.

Dès lors (1944), l'épicatéchine est considérée sinon comme la vitamine P du moins comme la substance qui possède au plus haut degré la fonction vitaminique P (500 à 1.000 fois plus que la citrine), et le Professeur JAVILLIER, dans son livre sur « La Chimie des Etres vivants », la cite comme telle [76].

En 1944, PARROT et LAVOLLAY [138] montrent que l'adrénaline élève la R.C. et que cette action fait partie des effets tardifs de cette substance et serait en rapport avec ses produits du métabolisme. C'est là une nouvelle propriété de l'adrénaline. Ce fait apporte une base expérimentale à l'hypothèse de LAVOLLAY et NEUMANN. Cette nouvelle propriété de l'adrénaline semble aux auteurs devoir se placer parmi les autres actions tardives (et notamment hémostatique) de l'adrénaline.

Puis PARROT, LAVOLLAY, GALMICHE [141] étudient l'action de l'adrénaline sur la R.C. du cobaye et de l'homme et son augmentation considérable sous l'effet de l'épicatéchine qui est active à la dose de 0,1 mgr. par kilo d'animal (cf. 1ère partie page 43). Ils constatent en outre qu'après injection d'une grande quantité d'acide ascorbique (32 mgr. en 2 jours) la catéchine se montre plus efficace.

POINOT [149] signale les bons effets éventuels qu'on pourrait tirer de la vitamine P dans les états de shock, hypothèse qui avait été émise au cours des toutes premières recherches de LAVOLLAY (1940), mais hypothèse théorique que rien ne permet actuellement de considérer comme vérifiée. J. L. PARROT, LAVOLLAY, SEVESTRE et GALMICHE [142] montrent quelle est l'action de l'épicatéchine sur la R.C. du cobaye et de l'homme (observation princeps, cf. 4^e partie, observation n° 2).

LAVOLLAY, SEVESTRE et DUSSY [105] dressent la liste de certaines espèces végétales alimentaires qui contiennent de la catéchine et LAVOLLAY [104] montre qu'à ce sujet le vin rouge peut être considéré comme un aliment très riche en vitamine P. Nous y reviendrons dans le chapitre suivant.

MASCHAS et LAVOLLAY insistent à nouveau sur l'importance des troubles de la perméabilité capillaire dans le métabolisme cellulaire et tissulaire. Nous y avons insisté dans notre première partie en nous plaçant d'un autre point de vue (chapitre III). Ils apportent 2 nouvelles observations de succès de la vitamine P en clinique [121].

J.L. PARROT et P. GALMICHE [140] consacrent une publication à « la vitamine P et la mesure de la R.C. en clinique » (cf. 1^e partie). Le Professeur JAVILLIER [75], dans une conférence que nous avons

souvent citée, fait le point de la question à cette date. J. LAVOLLAY [99] montre que la vitamine C agit sur la R.C. du cobaye normal, mais est 10.000 à 20.000 fois moins active que la vitamine P.

Nous arrivons ainsi à l'époque actuelle (1945), où l'histoire de la vitamine P paraît devoir s'étendre de plus en plus. C'est ainsi que J. LAVOLLAY [100] montre l'action de l'esculoside et de l'esculétol (corps non flavoniques dérivés de la coumarine) sur la R.C. L'esculoside est actif au dix-millième de mgr. Il possède donc une activité du même ordre que celle de l'épicatéchine. Il propose de démembrer la vitamine P en plusieurs groupes qu'il classe en P_1 , P_2 , comme on sépare les vitamines B_1 , B_2 . Il est poussé à cela par la dissemblance de structure chimique des différents corps doués d'activité vitaminique P. Encore faut-il que ces corps possèdent toutes les propriétés de la vitamine P et qu'ils soient présents en quantité suffisante dans l'alimentation normale.

Par ailleurs les propriétés de la vitamine P s'étendent en dehors de ses actions sur la R.C. UNGAR signale que la vitamine P raccourcit le temps de saignement [180] ce que vérifient J.-L. PARROT et P. GALMICHE (*). Ceux-ci montrent en outre qu'il en est de même chez l'homme et chez le cobaye.

*
* *

Voici exposée l'histoire de la vitamine P. On voit qu'elle présente avec les travaux de SZENT-GYÖRGYI des débuts « fulgurants ». Puis vient une critique sévère (ZILVA, MOLL.) et la question controversée, devient extrêmement confuse. Seul le travail de ZACHO apporte une belle clarté. Enfin LAVOLLAY, puis LAVOLLAY et PARROT, avec leurs collaborateurs, reprenant la question à sa base grâce à une hypothèse de travail féconde, montrent que l'épicatéchine présente une activité vitaminique P extrêmement élevée. Mais déjà des nouveaux développements apparaissent et l'avenir semble nous réserver encore bien des surprises.

(*) J.-L. PARROT et P. GALMICHE : *Soc. Biol.*, 26 mai 1945, à paraître.

II. — LA VITAMINE P

Nous abordons ici l'étude chimique et physiologique des différents corps doués d'activité vitaminique P. Nous les diviserons en deux groupes : le premier, fait de tous les corps décrits depuis la citrine de SZENT-GYÖRGYI, le second constitué par la catéchine et ses isomères. à laquelle nous accorderons plus d'attention. Enfin nous envisagerons en terminant quelques idées générales.

DÉFINITION. — *Toute substance, présente dans l'alimentation normale, en quantité suffisante et active par voie buccale, qui est capable de ramener à des valeurs voisines de la normale la perméabilité et la résistance des vaisseaux capillaires chez un sujet carencé, possède une activité vitaminique P. (*)*.

Si l'on accepte cette définition, l'activité vitaminique P appartient à un certain nombre de substances d'origine végétale, de constitution chimique assez dissemblable, mais possédant les mêmes propriétés physiologiques, quoique à des degrés divers.

A. CORPS DOUÉS D'ACTIVITÉ VITAMINIQUE P AUTRES QUE L'EPICATÉCHINE.

1° LA « CITRINE »

Première préparation connue, elle était considérée par SZENT-GYÖRGYI sinon comme la vitamine P elle-même du moins comme la contenant, car nous avons déjà dit que ce n'est pas un corps pur mais un *mélange*. Elle est obtenue par extraction fractionnée de jus de citron. Légèrement jaune, à peine soluble dans l'eau et l'alcool; elle est soluble dans les alcalis en donnant des solutions jaunes qui par acidification cristallisent.

Sa composition est la suivante :

C = 51,77 p. cent H = 6 p. cent OCH³ = 5,14 p. cent

LAVOILLAY fait remarquer que c'est là une composition très voisine de celle de *l'hésperidine*. Cette citrine contient un « diglucoside d'une substance du groupe de la flavone » qui a tendance à former des produits d'oxydation labiles, fortement colorés. Additionnée de FeCl³ elle donne une coloration verte caractéristique du groupe orthohydroxyle; en 1 p. cent de lessive de KOH elle donne une couleur pourpre.

En clinique humaine et en médecine expérimentale, SZENT-GYÖR-

(*) On peut en effet concevoir des états non carenciels où la P. C. et la R. C. seraient modifiées et où la vitamine P ne serait pas nécessairement active. A l'inverse, des cas peuvent exister où malgré l'efficacité de la vitamine P, il ne s'agit pas forcément d'avitaminose.

GYI, ses collaborateurs et d'autres auteurs l'ont employée. Voici quelques résultats.

SZENT-GYÖRGYI [6] et ses collaborateurs, travaillant sur le *cobaye* soumis à un régime dépourvu de vitamine C et le plus possible de flavones, observent que les animaux soumis à ce régime et recevant de la citrine, vivent plus longtemps que les animaux témoins (44 jours au lieu de 28), que la chute de poids est moindre, que les hémorragies sont moins importantes. Sur l'homme, en s'adressant à des purpuras vasculaires (non thrombopéniques) et en introduisant la citrine par voie intra-veineuse, les mêmes auteurs remarquent que :

La résistance capillaire (méthode de BORBELY) est ramenée à sa valeur normale en plusieurs jours et après l'emploi de grosses doses de citrine (20 à 40 mgr) les hémorragies sous-cutanées sont encore plus longues à disparaître.

La perméabilité capillaire (méthode de LANDIS) est nettement améliorée, la fuite d'albumine tend à disparaître, la perméabilité à l'eau diminue.

Les auteurs ont par ailleurs contrôlé que la vitamine C ne modifie ni le nombre des thrombocytes, ni la R.C., ni l'importance des hémorragies.

ARMENTANO, HATZ, et RUSZNYAK [9], puis les mêmes avec LAJOS, montrent que la flavone passe dans l'urine, ce que retrouveront LAVOLLAY et NEUMANN et que la saturation demande 2 à 6 jours.

T. JERSILD [80] améliore puis guérit par la citrine un cas de purpura de SCHONLEIN-HENOCHE. ZACHO améliore une colite ulcéreuse. LAJOS [89] publie 5 cas de néphrite hémorragique guéris par la citrine; LOTZ [115] montre que la citrine prolonge la vie des animaux qui ont reçu une dose mortelle de toxine diphtérique. RAUXERT [153] trouve à la citrine une action hémostatique indépendante de la calcémie. LEXER [112] confirme l'action de la citrine sur les hémorragies, de même CHIANCONE qui vérifie en outre qu'elle ne fait pas varier le nombre des plaquettes. VACEK [182] montre qu'elle raccourcit le temps de coagulation et augmente la R.C.

Voici tout un groupe de résultats tant expérimentaux que cliniques favorables à la citrine. Mais ZILVA [188] nie toute action expérimentale sur le scorbut expérimental du *cobaye* et MOLL [127] surenchérit en niant toute action, même si on ajoute des traces d'acide ascorbique dans le régime (hypothèse seconde de SZENT-GYÖRGYI). Cliniquement FRANKÉ [56] ne retrouve pas l'action de la citrine sur la R.C., mais affirme que les jus de fruits l'influencent favorablement. SCARBOROUGH [161] confirme les résultats cliniques obtenus avec les jus de fruits.

ZACHO [186], dans le travail que nous avons envisagé en détail au cours de notre exposé historique, montre que la citrine ramène la R.C. du cobaye scorbutique à la normale et fait disparaître les hémorragies en deux jours. Nous avons signalé les travaux de RUSZNYACK et BENKO [158] sur le rat blanc.

Que penser de résultats aussi disparates ? Deux faits ne peuvent être niés : les bons effets obtenus en clinique humaine et spécialement sur les purpuras vasculaires, l'effet de la citrine sur la R.C. du cobaye scorbutique (ZACHO). Nous ajouterons que tous les auteurs emploient des doses fortes de produits et que les résultats demandent plusieurs jours avant de se manifester.

Nous sommes moins bien renseignés sur l'action des corps chimiquement définis que nous allons maintenant passer en revue.

2° CORPS CHIMIQUEMENT DÉFINIS (*).

a. *Hespéridoside*. — SZENT-GYÖRGYI lui rapporte, un temps l'activité de la citrine. BACHARACH, COATES et MIDDLETON étudient son action sur le cobaye albinos rendu scorbutique, il ne prévient pas l'apparition des pétéchies. In vitro, il n'inhibe pas l'autoxydation de l'adrénaline (LAVOLLAY NEUMANN). Il n'augmente qu'assez peu la R.C. du cobaye : 20 p. cent pour 1 mgr. (SEVIN).

b. *Eriodictyolglucoside*. — Ce serait un l-rhammoside d'ériodictyol (MAGER), actif pour SZENT-GYÖRGYI. Pour SEVIN il n'augmente que peu la R.C. du cobaye (20 p. cent pour 1 mgr.) Il n'a aucune action pour ZILVA et pour MOLL.

c. *Hespéretol* (aglycone de l'hespéridoside). — N'a aucune action pour MOLL.

d. *Quercitroside*. — Il entraîne une chute de la tension artérielle, non parallèle à la diminution de volume de la rate (qui est plus importante) chez le chien (JOKORAY et CZINNER). Pour BERES, RUSZNYACK et SZENT-GYÖRGYI, il n'a pas d'action vitaminique P. Pour LAVOLLAY et NEUMANN, il inhibe l'autoxydation de l'adrénaline et atténue les manifestations du choc peptonique chez le chien chloralosé. Et ces auteurs préconisent son emploi dans le traitement du choc. Rien ne permet actuellement de justifier cette opinion et LAVOLLAY et PARNOT, se servant comme test de la membrane nictitante du chat anesthésié au numal, ne lui trouvent aucune action sur l'efficacité de l'adrénaline. Enfin pour SEVIN il augmente de 34 p. cent la R.C. du cobaye (pour 1 mgr.)

e. *Quercétol* (aglycone du quercitroside). — Il serait pour SZENT-

(*) On se rapportera pour l'étude de ces corps chimiques à la thèse de J. LAVOLLAY [98.]

GYÖRGYI responsable de l'hypotension passagère qui suit l'injection intraveineuse de citrine. Il élève la R.C. du cobaye de 56 p. cent pour 1 mgr. (SEVIN). Il inhibe considérablement, in vitro, l'autoxydation de l'adrénaline (LAVOLLAY et NEUMANN) et serait à ce point de vue le plus actif des flavonols. Il y en a dans la citrine.

f. *Rhamnétol* — *Rhamnoside*. — Il a un effet stimulant sur le cœur de la grenouille (JENEY et CZIMMER) et élève considérablement la R.C. du cobaye normal et du cobaye scorbutique: 57 p. cent pour 1 mgr. (SEVIN).

g. *Rutoside*. — Il inhibe l'autoxydation de l'adrénaline in vitro (LAVOLLAY et NEUMANN). Il élève la R.C. du cobaye de 53 p. cent pour 1 mgr. (SEVIN).

h. *Naringoside*. — Il inhibe très faiblement l'autoxydation de l'adrénaline in-vitro (LAVOLLAY et NEUMANN).

3° EXTRAITS ET JUS DE FRUITS. — Nous avons vu au chapitre historique comment certains auteurs ont employé comme sources de vitamine P soit des fruits, soit des jus de fruits, soit des extraits. Nous n'y reviendrons pas.

CONCLUSION. — La nature vitaminique des flavones très répandues dans le règne végétal ayant été démontrée par RUSZNYAK et BENKO, leurs résultats ayant été publiés par SZENT-GYÖRGYI ses collaborateurs et d'autres auteurs sur des cas très divers, quoique les conclusions nettes soient peu nombreuses, quels enseignements tirer? Rappelons encore que c'est au fait que la citrine n'est qu'un *mélange* et qu'il fallait rechercher quel en était le principe actif, que l'on doit ces recherches multiples sur les diverses activités de corps différents mais ayant entre eux des liens de parenté chimique.

Leurs étude est reprise systématiquement par LAVOLLAY et NEUMANN in vitro, étude photométrique, étude sur l'intestin isolé. De ces deux séries de travaux naît la certitude qu'il existe bien des substances actives sur la R.C. et qu'un grand nombre de substances du groupe de la flavone : flavonols et leurs hétérosides possèdent cette activité. LAVOLLAY et NEUMANN montrent que sur l'autoxydation de l'adrénaline, in vitro, les préparations de vitamine P, puis des corps définis, les flavonols beaucoup plus que les flavonones, des cyanidols, des catéchines, sont actifs. Seules ces substances n'ont pas d'action sur le muscle isolé mais en présence de l'adrénaline ils prolongent l'action de celle-ci, ce qui ne leur accorde pas, pour autant, une valeur vitaminique P. De ces propriétés communes on peut tirer une hypothèse sur le mode d'action de ces corps. Constatant que les différents dérivés de la flavone sont plus ou moins actifs sur la R.C. LAVOLLAY confie à SEVIN une série de ces substances afin de mesurer leur acti-

tivité physiologique et de voir si elle est en rapport avec leur activité inhibitrice de l'oxydation de l'adrénaline.

Voici les résultats de SEVIN (les chiffres indiquent le pourcentage d'accroissement de la R.C. du cobaye pour 1 mgr.)

Dérivés des flavones : lutéoloside + 14 à + 31 p. cent

Dérivés des flavonols : quercetol + 9 à + 56 p. cent ; rhamnétol + 17 + 40 p. cent ; morinol + 6 à + 20 p. cent ; rhamnétol-rhamnoside + 22 à + 53 p. cent ; rutoside + 18 à + 53 p. cent ; quercitroside + 12 à + 34 p. cent :

Dérivés de flavanones : hespéridoside + 5 à + 10 p. cent ; ériodictyol-glucoside 0 à + 20 p. cent.

Anthocyanidols : résultats positifs non publiés.

B. CATÉCHINE ET ÉPICATÉCHINE

Isolée depuis longtemps (1923) par FREUDENBERG par réduction du cyanidol, la catéchine répond à la formule 3. 5. 7. 3' 4' penta-hydroxy-phényl-benzo- γ -pyrane, et tire son nom de son origine extractive première : l'*Acacia catechu*. J. LAVOLLAY et J.L. PARROT [102] montrent qu'elle possède la double propriété d'augmenter la durée d'action de l'adrénaline sur la membrane nictitante du chat et d'élever considérablement la R.C. du cobaye. Les actions ne sont pas dues aux impuretés contenues dans la préparation. Elle possède donc une très haute activité vitaminique P, puisque par ailleurs elle est présente dans l'alimentation et est active par voie buccale. LAVOLLAY et VIGNAU [106] décrivent une réaction de caractérisation simple qui consiste à l'oxyder à l'aide d'un peroxyde en opérant en acide sulfurique concentré. C'est là une véritable synthèse du cyanidol qui se manifeste par sa couleur rouge-violet et qu'on peut caractériser à son tour par ses propres réactions. Cette réaction très précieuse, comporte en elle-même la possibilité d'un dosage. Malheureusement elle est encore actuellement impossible à employer dans les humeurs et on ne peut par exemple la pratiquer sur l'urine. Il faut espérer que cette difficulté sera tournée. Nous aurons ainsi le moyen de dépister la carence des sujets en un des principaux facteurs P et pourrions instituer une épreuve de saturation analogue par exemple à celle qu'on pratique avec l'acide ascorbique.

SOURCES. — Cette réaction a permis à LAVOLLAY, SEVESTRE et DUSY [105] de dresser une liste déjà longue d'espèces végétales alimentaires qui contiennent la catéchine, et qui n'étaient jusque là pas connues. C'est ainsi qu'on en trouve dans l'*Acacia catéchu*, l'*Uncaria gambir*, les boutons floraux de la Rose, la noix de Kola, la fève de Cacao, le latex de *Croton gossipyfolium*, la feuille de Thé, la Pêche, le Piment, la Prunelle, l'Abricot, la Fraîse, la Pomme, la Poire,

verte, le Cresson, l'Épinard, le Radis rose. Pour LAVOLLAY un des aliments les plus riches en vitamines est le *vin rouge*.

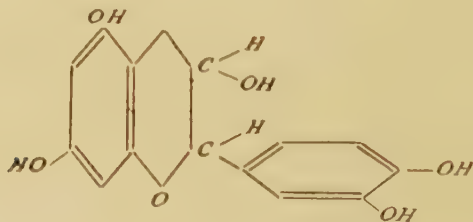
Rappelons que la catéchine est un tanoïde. C'est ainsi que 1 cm³ de vin rouge privé d'alcool par distillation, injecté dans la cavité péritonéale d'un cobaye, élève sa résistance capillaire de 9 à 27 cm Hg en 1 heure 30 minutes et que son action est encore sensible 2 à 4 jours après. Le vin rouge est actif par voie buccale. La dose que nous venons d'envisager chez le cobaye correspond pour l'homme à environ 200 cc. de vin ordinaire. Et pour LAVOLLAY la teneur en substances douées d'activité vitaminique P expliquerait en partie l'activité tonique du vin.

Le Professeur JAVILLIER [75] fait remarquer que le vin et le jus de raisin sont extrêmement pauvres en autres vitamines.

Par contre on ne trouve pas de catéchine dans : le Radis noir, le Raifort, le Navel, la Chicorée, le Salsifis. Rappelons que NEUWEILER [131] de son côté n'a trouvé aucune activité vitaminique P ni dans le lait de femme ni dans le lait de vache.

La catéchine est donc regardée comme possédant à un degré très élevé la propriété vitaminique P. Mais la catéchine existe sous deux formes épimères. Constatant bientôt qu'une seule de ses variétés est active, LAVOLLAY, PARROT et SEVESTRE [103], travaillant à purifier de plus en plus la *d-catéchine*, montrent que celle-ci à l'état pur, incolore, n'a aucune action, mais que l'épicatéchine contenue dans les eaux mères colorées en jaune est au contraire très active. Et c'est dès lors l'épicatéchine, épimère de la *d-catéchine*, qui est regardée comme l'agent actif.

Epicatéchine. Elle existe à l'état naturel accompagnée des autres isomères dans les sources naturelles de la catéchine. On peut l'obtenir par épimérisation de la *d-catéchine* LAVOLLAY. Sa formule est la suivante : $C_{15}H_{14}O_6$



En solution aqueuse elle est incolore ou légèrement ambrée et s'oxyde facilement, devenant rose et perdant beaucoup de son activité. Elle peut être caractérisée par ses constantes physiques et dif-

férenciée de la d-catéchine au moyen de la réaction rouge-violet et réversible qu'elle donne en milieu alcalin. (LAVOLLAY, VIGNAU).

Elle prolonge la durée d'action de l'adrénaline sur la membrane nictitante du chat (PARROT et LAVOLLAY) et augmente la R.C. du cobaye à des doses très faibles: 0,1 mgr par kg d'animal (LAVOLLAY et PARROT). C'est-à-dire qu'elle est environ 1.000 fois plus active que la citrine de SZENT-GYÖRGYI.

Examinons en détail ses propriétés.

1. Action sur l'adrénaline *in vitro*. — L'épicatéchine inhibe l'autoxydation de l'adrénaline *in vitro* (LAVOLLAY et NEUMANN) [121].

2. Action sur les effets de l'adrénaline *in vivo*. — Celle-ci a été démontrée par J.-L. PARROT et J. LAVOLLAY [139] en choisissant, comme nous l'avons déjà dit le test de la membrane nictitante du chat anesthésié au numal (cf. fig. 9).

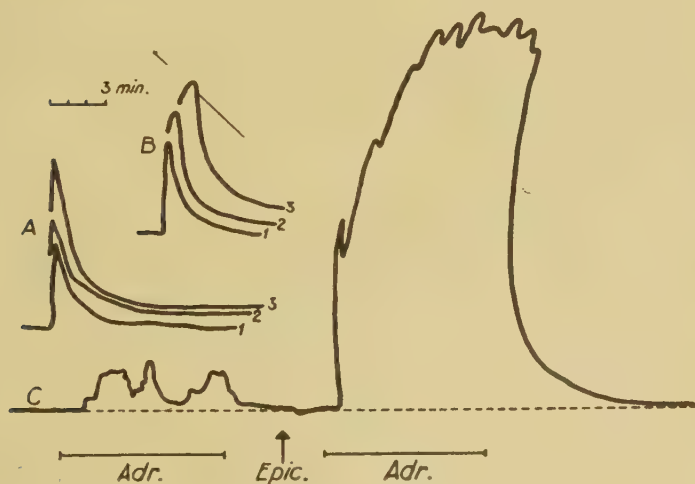


Figure n° 9

Sur la vitamine P. L'inactivation de l'adrénaline dans l'organisme et son ralentissement par l'épicatéchine. (J.-L. PARROT et J. LAVOLLAY, *C. R. Soc. Biol.*, 1944, 138, p. 83).

Chats anesthésiés au numal. Contractions de la membrane nictitante enregistrées au myographe isotonique. L'échelle du temps est la même pour les trois graphiques.

A. Chat de 3 kg. 400 : cocaïne 10 mgr., chaque contraction est provoquée par l'injection de 1 γ de chlorhydrate d'adrénaline : 1) Avant injection de 60 mgr. de l'extrait ; 2) 5 min. après ; 3) 30 min. après (11 juin 1942).

B. Chat de 3 kg. Injection de 5 γ de chlorhydrate d'adrénaline 1) Avant l'in-

L'action de l'adrénaline est accrue immédiatement, le maximum atteint au bout d'une vingtaine de minutes, la durée d'action peut s'étendre sur plusieurs heures. Il suffit d'une dose très faible d'épicatéchine (0,1 mg par kg) pour obtenir ces résultats. De plus à la suite d'une injection d'épicatéchine, l'organisme est modifié pour longtemps. C'est ainsi que pendant les 2 semaines qui suivent l'injection, l'organisme répond d'une manière accrue à l'adrénaline, l'intensité des réponses allant en s'atténuant progressivement.

3. *Action sur la R.C. du cobaye.* — L'épicatéchine a sur la R.C. du cobaye une action considérable : un centième de mgr. en injection intrapéritonéale élève la R.C. de 17 à 35 cm de Hg, un millième de mgr. de 20 à 29 cm (LAVOLLAY, PARROT, SEVESTRE). Cette action se manifeste aussi bien chez le cobaye scorbutique que chez le cobaye normal. La rapidité d'action est manifeste. Cette intensité et cette rapidité d'action classe ainsi la vitamine P parmi les plus actives d'entre les vitamines.

4. *Action de la R.C. sur l'homme.* — J.L. PARROT et J. LAVOLLAY J. SEVESTRE et P. GALMICHE [142] ont montré que l'épicatéchine élevait la R.C. de l'homme, que cette action était importante et durable. L'action n'est pas toujours immédiate et peut dans certains cas demander quelque délai, comme s'il fallait réaliser d'abord une sorte de saturation.

Notre première observation avait trait à un malade purpurique non thrombopénique dont la résistance abaissée à 8 cm Hg s'éleva dès le 1^{er} jour du traitement par l'épicatéchine, atteignit 30 cm de Hg au bout de 8 jours et resta à des valeurs normales, avec des oscillations, et malgré la cessation du traitement pendant 2 mois et demi (voir 4^e partie : Thérapeutique, observation GRA. n°2). Depuis nous avons eu maintes fois l'occasion de vérifier ce fait et nous y reviendrons dans notre 4^e partie. L'épicatéchine élève la R.C. capillaire de l'homme d'une manière rapide, importante, et durable, pouvons nous donc conclure.

5. *Action sur la P.C.* — L'épicatéchine ramène vers la normale la perméabilité capillaire exagérée dans certaines affections chez l'homme. (Résultats non publiés)

6. *Action sur les effets de l'adrénaline.* — Nous avons montré

jection de 8 mg. d'un extrait purifié ; 2) 3 min. après ; 3) 25 min. après (30 octobre 1942).

C. Chat de 4 kg. Le ganglion sympathique cervical gauche a été réséqué 11 jours auparavant : membrane nictitante gauche. Perfusion de chlorhydrate d'adrénaline à raison de 2 γ par minutes, pendant 9 min. réponse liminaire, puis injection de 2,5 mg d'un extrait contenant de l'épicatéchine, suivie de la même perfusion d'adrénaline (19 mars 1943).

dans notre première partie (chap. II) que l'adrénaline élève la R.C. du cobaye et que cette action est nettement accrue en intensité et en durée par l'épicatéchine (J.L. PARROT, J. LAVOLLAY, P. GALMICHE [141] (voir page 43).

7. *Action sur le temps de saignement.* — Nous avons vu en étudiant l'historique de la vitamine P, que UNGAR [180] la cite parmi les corps qui raccourcissent le temps de saignement alors que l'adrénaline n'a pas d'action.

TABLEAU N° 2
Temps de saignement et Vitamine P

Noms	Sexe	Age	Diagnostic	Dose totale d'Épicatéchine en gr.	Temps de saignement	
					avant	après
					min.	min.
Rat.	M	42	eczéma	0,032	5	3,5
Rat.	M	42	eczéma	0,008	6	6
Cap.	F	17	engelures	0,016	5,5	2,5
Vey.	M	47	convalescent	0,012	3,5	3,5
			d'érythrodermie			
Zen.	M	35	érythrodermie	0,010	2,5	1,5
Lec.	M	35	furunculose	0,008	6	3,5
Rut.	F	17	syphilis	0,012	2,5	1
Min.	F	82	érupt. médic.	0,006	3,5	3,5
Bai.	F	74	érythème	0,010	4	3,5
			strepto.			
Mic.	M	47	néo-oesophage	0,014	2	1,5
N° 11	M	65	ulcère variq.	0,028	2,5	3
N° 10	M	71	id.	0,028	4	3
Aub.	F	52	psoriasis	0,012	6	4
Bru.	F	64	épithél. cutané	0,012	6	4
Cou.	F	68	ulcère variq.	0,008	4	2
Ver.	F	18	vulvite	0,008	4	2
Bis.	M	62	ulcère variq.	0,020	6	2
Col.	F	22	furoncles	0,040	5,5	3,5
Ten.	M	52	diabète	0,020	4	2
Dam.	M	53	eczéma	0,020	5,5	3,5
Per.	M	26	syphilis	0,004	5	6,5
Abb.	M	55	syphilis	id.	5	1,5
Dem.	M	37	tuberculose	id.	7,5	1,5
Ide.	M	49	gale	id.	5,5	3,5
Del.	M	57	eczéma	id.	8	2
				moyenne	4,72	2,96

Diminution 38 p. 100.
coefficient de sécurité : 4, 38.

Or dans certains cas de scorbut le temps de saignement est allongé.

Nous avons publié, avec notre maître le Professeur DONZELOT, une observation de scorbut rebelle à l'acide ascorbique et guéri par la vitamine P où le T.S. fut extrêmement raccourci de 15 minutes à 3 minutes, en même temps que la maladie guérit (cf. 4° partie obser-

vation DELP. n° 17. Aussi, avec J.L. PARROT (*), avons-nous recherché quelle était l'action de l'épicatéchine sur le temps de saignement.

Voici quels sont nos résultats :

Sur le cobaye. Une technique précise nous a permis de constater que le temps de saignement normal est de 130 ± 6.4 minutes, durée qui est exactement la même que celle trouvée par UNGAR. Opérant sur un lot de sept cobayes, nous avons fait à chaque animal une injection intrapéritonéale de 0,4 mgr d'épicatéchine. Quarante heures après nous obtenons un raccourcissement du temps de saignement que le calcul montre être significatif et qui est de 20 p. cent. Ce raccourcissement du temps de saignement du cobaye dure plusieurs jours.

Sur l'homme. En dehors de notre malade scorbutique qui avait déjà été saturée par l'acide ascorbique, chez qui le temps de saignement était encore de 15 minutes et qui revint à 3 minutes sous l'influence de la vitamine P, nous avons observé, avec Ch. DEBRAY et J.L. PARROT, un autre scorbutique qui fut traité par la vitamine C seule qui amena la guérison; mais le temps de saignement qui était au début du traitement de 18 minutes était encore de 12 minutes après la guérison.

Nous avons alors réuni 25 observations de sujets chez qui nous avons suivi les variations du temps de saignement sous l'influence de l'épicatéchine. La dose totale injectée a varié de 4 à 40 mgr, la dose quotidienne de 4 à 20 mgr, la durée du traitement de 1 à 8 jours. Avant tout traitement la moyenne des temps de saignement donne 4 minutes 72 centièmes. Après traitement elle est de 2 minutes 96 centièmes. La diminution est de 38 p. cent et le calcul montre qu'elle est significative. Le plus grand effet obtenu a été de ramener le temps de saignement de DEM de 7 minutes 30 à 1 minute 30 (cf. tableau). Il n'y a pas eu d'effet dans 3 cas, et nous avons enregistré un effet contraire dans 2 cas.

On sait (ROSKAM, CHEVALIER) [27] que le temps de saignement est sujet, tant chez le malade que chez l'homme sain, à des variations spontanées, d'où la nécessité d'employer le calcul statistique.

Action sur le temps de coagulation. — Des recherches actuellement en cours semblent en outre nous montrer que l'épicatéchine raccourcit notablement le temps de coagulation, une étude sur une plus vaste échelle est nécessaire pour voir si nos résultats sont significatifs. Nous publierons le détail de ces recherches ultérieurement.

(*) J.-L. PARROT et F. GAIMICHE : L'avitaminose P ou C₂, *Soc. Biol.*, 26 mai 1945 (à paraître).

Action sur le taux de prothrombine. — Pas plus que P. SOULIER, nous n'avons trouvé de rapport entre R.C. et taux de prothrombine ni d'action de l'épicatéchine sur celui-ci.

CONCLUSIONS SUR L'ÉPICATÉCHINE. — L'épicatéchine se présente donc comme douée d'une très grande activité vitaminique P. Jusqu'à l'heure présente elle était même, parmi tous les corps connus, le plus actif. C'est elle que nous avons personnellement employée pour la réalisation de ce travail. Nous assistons en ce moment, à son sujet à une double évolution :

On lui trouve de nouvelles propriétés. Ces propriétés (action sur le temps de saignement) sont des propriétés vitaminiques P. Nous en voyons comme preuves notre observation de scorbut que nous venons de citer et qu'on trouvera dans notre 4^e partie, et le fait que d'autres corps que l'épicatéchine (doués par ailleurs de propriétés vitaminiques P) raccourcissent de même le temps de saignement. C'est ainsi que UNGAR a employé un dérivé de l'hespéridoside, que dans deux cas l'esculoside nous a donné les mêmes résultats (cf. plus loin).

Elle semble devoir être égalée par de nouveaux corps.

C. ESCULOSIDE ET ESCULÉTOL

En effet J. LAVOLLAY [100] a récemment montré que l'esculoside et l'esculétol, substances non flavoniques, et contenant un noyau coumarine, extraites du Marron d'inde, avaient une très grande activité sur la résistance capillaire. Reste à savoir si ces corps se trouvent en quantité suffisante dans l'alimentation normale. Personnellement, nous ne l'avons employé que dans deux cas et avons également trouvé qu'il élevait la R.C. et raccourcissait le temps de saignement. J. LAVOLLAY et P. SOULIER ont montré que l'esculoside était incapable de faire remonter le taux de prothrombine. (*)

D. GÉNÉRALITÉS.

I. NATURE VITAMINIQUE. — On ne peut discuter la nature vitaminique des corps que nous avons étudiés dans ce chapitre. Ce sont en effet des substances présentes dans les substances végétales alimentaires et qui agissent par leur présence. Seule l'hespéridine échappe à cette règle, elle est dépourvue d'activité vitaminique P. Quant aux autres, les unes sont peu actives : dérivés flavoniques; l'épicatéchine et l'esculoside, par contre, sont très actifs. A ce sujet on peut même

(*) Soc. Fr. de Biol. Clin., 28-4-1945.

dire que l'épicatéchine se classe, parmi les vitamines, au premier rang, puisqu'elle est active à la dose du γ (LAVOLLAY, PARROT).

Néanmoins il n'est pas évident que l'inhibition de l'autoxydation de l'adrénaline soit le mécanisme intime de l'action de la vitamine P, bien que LAVOLLAY (*) ait montré que les inhibiteurs classiques de l'oxydation de l'adrénaline élèvent tous la R.C. du cobaye. De plus tous les corps doués d'activité vitaminique P possèdent cette propriété mais certains d'entre eux possèdent en outre le pouvoir d'être par exemple cardiotoniques, hypotenseurs, faits qui ne sont pas nécessairement liés.

2. STRUCTURE CHIMIQUE ET ACTIVITÉ VITAMINIQUE.

La notion de vitamine P est *physiologique* (substance présente dans l'alimentation, active par voie buccale, à doses infimes qui ramène la résistance et la perméabilité capillaire à la normale chez un sujet carencé). Plusieurs corps chimiques pourront donc satisfaire à sa définition.

Il est même intéressant de constater que, parmi les 5 corps représentés par la catéchine et ses quatre isomères, la position spatiale d'un certain groupement carboné suffit à faire varier les propriétés physiologiques du corps considéré.

En pratique nous connaissons certaines flavones, elles ne sont pas très actives; l'épicatéchine est très active et satisfait à tous les termes de la définition. L'esculoside pourra y satisfaire également si sa répartition dans les espèces végétales atteint les espèces alimentaires.

On peut remarquer que la plupart des corps doués d'activité vitaminique P possèdent une fonction diphenol en ortho, mais ce n'est pas obligatoire.

Récemment LAVOLLAY après avoir décrit l'activité P de l'esculoside a proposé de classer ces divers corps en leur attribuant des indices P₁ et P₂ et il parle « des » vitamines P à cause de leur dissemblance chimique. C'est ainsi qu'il appelle P₁ les corps actifs de la série du phényl-chromane et P₂ les corps actifs dérivés du noyau coumarine.

3. ÉTUDE CRITIQUE SUR LE MODE D'ACTION DE LA VITAMINE P.

L'adrénaline est un orthodiphenol particulièrement oxydable dont l'autoxydation aboutit à une mélanine après passage par un composé rouge : l'adrénochrome. C'est cette autoxydation qui serait em-

(*) J. LAVOLLAY : La fonction vitaminique P. Elévation de la R. C. du cobaye par les inhibiteurs classiques de l'oxydation de l'adrénaline, *C. R. Soc. Biol.*, 144, 198, 801.

pêchée par les corps que nous avons étudiés, ainsi l'adrénaline resterait active. LAVOLLAY et NEUMANN ont contrôlé cette inhibition *in vitro* par étude photométrique et sur l'organe isolé. Mais, faisant la même étude sur les effets physiologiques de la catéchine (substance qui inhibe l'autoxydation de l'adrénaline), J. LAVOLLAY et J.L. PARROT trouvent que cette dernière substance permet de manifester une prolongation des effets classiques de l'adrénaline *in vivo*. Par ailleurs l'adrénaline élève la résistance capillaire, les inhibiteurs classiques de son oxydation possèdent la même propriété (LAVOLLAY).

Cependant tous les corps qui prolongent l'action de l'adrénaline *in vivo* n'ont pas pour autant une action sur la résistance capillaire, on en connaît une exception : le pyrocatechol. (qui n'agit d'ailleurs pas sur l'adrénaline *in vitro*) (LAVOLLAY).

En conclusion, cette hypothèse explique peut-être le mode d'action de la vitamine P, mais elle n'est pas démontrée.

Il faudrait enfin savoir si c'est l'adrénaline surrénalienne circulante que protège la vitamine P ou si c'est l'adrénaline tissulaire libérée par le neurone sympathique post-ganglionnaire. La disparition de l'activité de l'adrénaline est en outre un phénomène complexe où interviennent : la destruction de l'adrénaline *in vivo*, l'état des cellules réagissantes.

Quoiqu'il en soit cette hypothèse de LAVOLLAY et NEUMANN s'est montrée une hypothèse particulièrement féconde en résultats.

LAVOLLAY et NEUMANN ont constaté que la flavone accélère *in vitro* l'oxydation péroxydasique de l'adrénaline. Rapprochant ce fait des constatations de HUSZACK sur le système *peroxydasique* des plantes (cf. chap. historique), ils ont pensé que ce système pouvait s'appliquer chez l'animal. On ignore cependant dans quelle mesure l'adrénaline subit *in vivo* une oxydation péroxydasique.

Avec J.L. PARROT, nous adoptons pour le moment l'hypothèse de l'action directe de la vitamine P sur la cellule. Reste alors à expliquer cette action cellulaire. Cette hypothèse ne s'oppose pas aux hypothèses précédentes; il est bien évident par exemple qu'il sera nécessaire de faire intervenir, à l'intérieur de la cellule, des réactions diastasiques.

En outre il faudra préciser si cette action cellulaire de la vitamine P est générale et peut s'étendre au protoplasma en général ou s'il s'agit au contraire d'une action spécifique limitée à un système (les cellules endothéliales des capillaires).

4. VITAMINES P ET AUTRES VITAMINES.

Nous avons envisagé plus haut des questions de structure chimi-

que. C'est ici le lieu de discuter certaines parentés chimiques ou physiologiques.

La *vitamine E* est également un dérivé du chromane. Possède-t-elle une activité vitaminique P, ou inversement la *vitamine P* possède-t-elle une certaine activité vitaminique E ? C'est une question qui reste actuellement sans réponse. Nous ne croyons pas qu'elle est jamais été envisagée.

La *vitamine K*. Elle raccourcit le temps de saignement (PETRANYI, [147]). Pour FRANKE elle élève légèrement la R.C. ce qu'il rapporte à une amélioration du temps de coagulation. Mais la *vitamine K* agit sur le taux de prothrombine qu'elle élève, il semble à notre collègue P. SOULIER, qui vient de consacrer sa thèse à cette question, que là où il y a une hypoprothrombinémie la R.C. est normale et, inversement, qu'une fragilité capillaire excessive ne s'accompagne pas d'hypoprothrombinémie. Nous partageons cet avis et grâce à l'obligeance de notre ami SOULIER qui nous a donné de la thromboplastine préparée par lui nous avons trouvé des taux de prothrombine normaux (100 p. cent) chez des sujets à R.C. très basse.

Mais le problème peut rebondir. La *vitamine P* raccourcit le temps de saignement (J.L. PARRON et P. GALMICHE). Pour VACEK [182], elle raccourcit également le temps de coagulation. Néanmoins elle n'en aura pas pour autant une activité vitaminique K.

Récemment, comme nous l'avons signalé page 89, LAVOLLAY et SOULIER ont montré que l'esculoside était incapable d'élever le taux de prothrombine.

Des recherches en cours nous ont permis enfin de constater que l'*antivitamine K* abaissait la résistance capillaire. Nous publierons ultérieurement nos résultats.

Vitamine C. La *vitamine C* pas de parenté chimique étroite (*) avec la *vitamine P*. On a vu que, dans une hypothèse seconde, SZENT-GYÖRGYI pensait qu'une petite quantité de *vitamine C* était nécessaire à l'activité de la *vitamine P*. Seule elle élève la R.C. mais son action est de 10.000 à 20.000 fois moindre que celle de la *vitamine P* (LAVOLLAY). Peut-on retourner l'hypothèse de SZENT-GYÖRGYI et penser que la *vitamine C* serait plus active après action de la *vitamine P* ? On peut en tout cas penser qu'il y a peut-être entre elles une certaine synergie. Mais elle n'est pas sans avoir une certaine parenté physiologique et si l'on se rappelle ce que nous avons dit au début de notre historique on pourrait très bien souligner ce fait en appelant (quoi-

(*) Il y a une certaine parenté entre l'acide ascorbique et l'esculétol (aglycone d'esculoside) qui possèdent une fonction lactone et 2 OH en ortho.

qu'elle déborde le cadre du scorbut) la vitamine P : vitamine C₂ et en réservant le nom de la vitamine C₁ à l'acide ascorbique. En effet le scorbut (voir plus loin) doit être considéré comme une double avitaminose C + P (SZENT-GYÖRGYI). Il serait plus simple et cela éviterait des confusions d'adopter cette nouvelle appellation. (**)

*
* *

Toutes ces questions sont encore en plein développement. On se gardera donc de considérer comme définitives les opinions émises dans ce chapitre.

(**) J.-L. PARROT et P. GALMICHE : *Soc. Biol.*, 26 mai 1945.

TROISIÈME PARTIE

Pathologie

I. — LES TROUBLES DE LA RÉSISTANCE ET DE LA PERMÉABILITÉ CAPILLAIRE EN PATHOLOGIE HUMAINE

Dans les deux premières parties de cette étude nous avons volontairement laissé de côté tout ce qui a trait à la pathologie. C'est, avant de passer à la thérapeutique, ce qui nous reste à faire et ce sera l'objet de cette troisième partie. Nous y envisagerons dans un premier chapitre les troubles de la résistance capillaire et ceux de la perméabilité capillaire, puis nous verrons dans un deuxième chapitre s'il est possible dans l'état actuel de nos connaissances d'individualiser un syndrome d'avitaminose P.

A. LES TROUBLES DE LA RÉSISTANCE CAPILLAIRE.

Ils sont fréquents. C'est ainsi que TEY [174] ne trouve que 90 chiffres normaux (36 p. cent) sur 250 malades examinés. Nous-mêmes sur 160 malades étudiés parce qu'à priori on pouvait espérer trouver chez eux des troubles de la résistance capillaire, obtenons 50 chiffres normaux (32 p. cent). On peut donc dire que la résistance capillaire est perturbée dans environ 68 p. cent des cas. Nous les diviserons en deux groupes suivant que la résistance capillaire est abaissée, ou élevée. Enfin, nous dirons quelques mots des cas de résistance capillaire normale dans l'état de maladie.

RÉSISTANCE CAPILLAIRE ABAISSÉE

C'est le cas le plus fréquent et qui a absorbé jusqu'ici l'attention de tous les auteurs. Dans notre statistique, nous trouvons des chiffres de résistance capillaire nettement abaissés dans 72 cas sur 160. C'est-à-dire 44 p. cent. H. FRANKE [57] a conservé récemment un long mémoire à ce sujet et nous y ferons de larges emprunts.

1^o MALADIES PAR CARENCE, AVITAMINOSE C, SCORBUT.

C'est le premier groupe de maladies auquel se sont adressés les auteurs. Le but du travail de GÖRHLIN et de la mise au point de sa mé-

thode est de fixer par le test de la résistance capillaire, le standard minimum de la vitamine C à introduire dans la ration journalière. Pour lui la positivité de son signe traduit une déficience en vitamine C et un état préscurbutique; c'est un signe annonciateur plus précoce que tous les autres. La positivité du signe disparaît sous l'influence des jus de fruits dans lesquels GÖRHLIN signale déjà qu'il peut y avoir d'autres facteurs actifs que la vitamine C. Nous en rapprocherons le fait que le signe du lacet est fréquemment positif dès le début du scorbut encore que dans beaucoup d'observations françaises il soit négatif.

SZENT-GYÖRGYI [6] signale, dès ses premières recherches, que le scorbut est une double avitaminose C + P; mais il se base sur des constatations expérimentales faites sur le cobaye et n'envisage pas le scorbut humain.

SCARBOROUGH [161] fait ses recherches sur des individus faméliques et polycaréncés, il trouve une résistance capillaire souvent basse qui remonte sous l'influence des jus de fruits, mais il ne précise pas ce qui revient au scorbut.

On sait qu'on a trouvé des altérations histologiques des capillaires dans le scorbut (FINDLAY) et qu'il existe parfois une légère endothéliite avec une sorte de liquéfaction du ciment intercellulaire qui expliquerait la fragilité capillaire.

Nous avons eu la chance d'observer avec notre Maître le Professeur E. DONZELOT un cas de scorbut humain grave et d'obtenir un magnifique succès thérapeutique par la vitamine P. Malheureusement, nous ne pûmes en raison des circonstances de la guerre (c'était en juin 1944) mesurer sa résistance capillaire. Nous en donnons l'observation dans notre quatrième partie (observation N° 1 DELL [41]).

Il s'agissait là d'une avitaminose P pure puisque la déficience en facteur C avait été largement compensée par une saturation thérapeutique par l'acide ascorbique qui avait amené une ascorbicurie importante et qui était peut-être la raison pour laquelle le temps de coagulation était normal. Or, l'état de la malade restait grave, et nous rappellerons que H. BEXARD (*) a publié un cas de scorbut qui fut mortel malgré une invitamination C massive (il est vrai que chez leur malade, l'acide ascorbique ne passa jamais dans les urines).

Chez un autre scorbutique observé avec Ch. DEBRAY et J.L. PARROT (**), qui fut traité par la seule vitamine C, on obtint la guérison, mais la résistance capillaire qui était de 11 cm ne dépassa jamais

(*) Marg. BONHOMME : Thèse Méd., Paris, 1939.

(**) Observation non publiée.

28 cm (observation non publiée ; or, le traitement par la vitamine P amène généralement la résistance capillaire à des chiffres supérieurs à la normale.

On peut discuter si la résistance capillaire abaissée des scorbutiques se rapporte à la carence en C ou la carence en P. La vitamine C élève la résistance capillaire, mais beaucoup moins que la vitamine P.

Quoiqu'il en soit, le scorbut ne s'explique pas entièrement par la seule avitaminose C.

2°. AFFECTIONS VASCULO-SANGUINES. Elles sont intéressantes à étudier.

La première catégorie d'affections humaines auxquelles SZENT-GYÖRGYI s'adressa fut les purpuras. Mais, parmi eux, l'auteur hongrois et ses collaborateurs rejettent immédiatement tous les purpuras thrombopéniques pour ne s'intéresser qu'aux purpuras vasculaires. Cependant, pour EGERTON-ELLIOTT [47] la résistance capillaire est également intéressante à étudier dans les purpuras thrombopéniques où elle est abaissée, ses variations suivent très exactement l'évolution du purpura, elle s'élève brusquement après la splénectomie.

Nous avons vu ces détails dans notre chapitre historique. Cette classification des purpuras est d'ailleurs fort arbitraire. On sait que la positivité du signe du lacet, l'allongement du temps de saignement signent le diagnostic du purpura. Il est certain qu'il y a des purpuras où la résistance capillaire est abaissée et d'autres où elle ne l'est pas. On connaît d'autre part des cas de purpura où le signe du lacet n'est pas positif. Cela peut s'expliquer par la théorie de ROSKAM [154] (endothéliite parcellaire hémorragique) qui invoque une lésion anatomique locale. On connaît, d'autre part, des lésions physiologiques qui se passent de lésions anatomiques.

La fragilité capillaire, plus qu'un pertuis dans une paroi capillaire, traduit pour nous la mauvaise qualité de celle-ci qu'on pourrait comparer à un papier buvard alors que dans le premier cas il s'agirait d'un bon bristol perforé.

ARMENTANO, BENSATH, BERES, RUSZNYACK et SZENT-GYÖRGYI, dans leur mémoire de 1936 que nous avons analysé dans notre chapitre d'histoire de la vitamine P, montrent que la résistance capillaire est basse dans les purpuras vasculaires et qu'elle remonte sous l'influence de la citrine.

Nous avons pu examiner, depuis que nous nous intéressons à ces questions, 5 cas de purpuras non thrombopéniques. L'un était une maladie d'Osler chez qui les plaquettes étaient au nombre de 245.000, le T.S. = 8 min., le T.C. = 11 min., le signe du lacet négatif, la

R.C. = 44 cm. Hg. Mais, nous ne pûmes pas le suivre, car il quitta rapidement le service. Les quatre autres purent être mieux suivis. Nous en verrons les observations et les courbes de résistance capillaire au chapitre thérapeutique, mais nous donnerons ici au titre des troubles de la résistance capillaire les renseignements suivants:

TABLEAU N° 3

Noms	R. C.	lacet	plaquettes	T. S.	T. C.
Gra.	8	+	250.000	2'	6'15"
Bos.	8	—	420.000	3'30"	6'
Mic.	27 à gauche 14 à droite	—	433.000	2'30"	8'
Lam.	8,5	—	292.000	8'	45'

On voit que la résistance capillaire peut-être considérée comme basse, qu'elle est associée 3 fois à un signe du lacet négatif, à un nombre normal de plaquettes et sauf un cas à des temps de saignement et de coagulation normaux.

Hémophilie. — Nous en avons observé deux cas, dans l'un la résistance capillaire était basse (10 cm); dans l'autre, que nous devons à l'obligeance de Mr. le Professeur agrégé TURPIN, elle était normale (30 cm).

Hémogénie. — Dans un cas de M. TURBIN, nous avons trouvé une résistance faible (13,5). Nous classerons ici ce qu'on peut appeler le « syndrome d'ecchymoses faciles », aptitude peut-être héréditaire qu'ont certaines personnes à faire de grosses extravasations sanguines après des traumatismes minimes. Nous en connaissons 5 cas où la résistance capillaire a été étudiée (dont 2 personnelles). Elle s'y est montrée normale (33,40 cm dans nos cas). Ajoutons que dans nos deux cas, il n'y avait aucun trouble de la crase sanguine. Le terme de « fragilité » capillaire, après ces observations, ne nous paraît pas excellent.

Signalons enfin que pour BORBELY[18] la résistance capillaire est basse dans les leucémies.

3° AGENTS PHYSIQUES ET CHIMIQUES.

Brûlures. — La résistance capillaire est abaissée dans les brûlures, d'autant plus qu'on la mesure plus près de la lésion, dit FRANKE qui interprète ce fait comme imputable à une libération locale d'histamine. La vitamine P n'a pas été essayée dans leur traitement, mais il n'est pas possible qu'elle explique les bons effets du tannage (la catéchine est un tanin).

Rayons U.V. — L'irradiation solaire abaisse la résistance capillaire (FRANKE) qui remonte quand la pigmentation est obtenue.

Rayons X, le Radium. Ils augmentent considérablement la fragilité capillaire (BULLO) [20].

Intoxication par CO (FRANKE). — Elle abaisse la résistance capillaire d'autant plus qu'elle est plus profonde. Il n'y a pas de trouble concomitant de la crase sanguine. On sait que cette intoxication crée des troubles vaso-moteurs qui peuvent aller jusqu'à l'hémorragie, et des lésions nerveuses à type polynévritique qu'on explique par des hémorragies intra-fasciculaires.

4° MALADIES INFECTIEUSES.

a. *La fièvre* a par elle même un rôle dont il faut tenir compte. C'est ainsi que la pyrétothérapie artificielle provoque un abaissement de la résistance capillaire (FRANKE).

b. *Toxiinfections.*

La dothiéntérie. Pour GIANNI et FRANKE, la résistance capillaire est toujours moyennement diminuée dans la fièvre typhoïde. Leur enquête porte un grand nombre de cas. Elle serait plus basse dans les formes hémorragiques, et localement, au niveau des taches rosées.

Pendant l'été 1944, nous avons observé à l'hôpital Bretonneau, 11 fièvres typhoïdes, parmi lesquelles il n'y eut aucune forme grave, aucune forme hémorragique. Nous n'avons trouvé que trois fois une résistance capillaire basse (15, 19, 22 cm Hg) même au niveau des taches rosées. Nous nous refusons à interpréter ces faits trop peu nombreux. Si nous avons trouvé une résistance capillaire en général normale, c'est peut-être parce que nous avons eu affaire à des formes peu graves ou bien encore que le traitement mis en œuvre comportait des agents qui élèvent la résistance capillaire (adrénaline, « Syncortyl »).

Peut-on dire que l'abaissement de la résistance capillaire soit un facteur de gravité de pronostic ? Nous nous garderons de l'affirmer. Enfin, nous n'avons pas remarqué de rapport avec l'hypotension habituelle des dothiéntériques. Notons que, pour FRANKE, la résistance capillaire ne redeviendrait normale que six semaines après la guérison de la maladie.

La diphtérie comporte un abaissement net de la résistance capillaire, pour FRANKE, qui insiste en outre sur l'allongement du temps de saignement qu'on y rencontre. Pour lui, l'augmentation de la fragilité capillaire serait un signe essentiel du syndrome hémorragique des diphtéries malignes et serait dû à la toxine diphtérique. La vitamine C est inactive sur cette fragilité capillaire et n'a pas d'effet sur les hémorragies.

La résistance capillaire est d'autant plus basse que la diphtérie est plus grave. Elle s'abaisse encore lors des complications (ce que

nous confirmons), elle remonte avec la guérison et sous l'influence de la sérothérapie.

Rappelons que sur le cobaye, LOTZE avait montré expérimentalement que la vitamine P protégeait l'animal contre l'intoxication diphtérique.

Nous mêmes, dans le service de notre maître le Docteur H. JANET, à l'hôpital Bretonneau, avons pu suivre 8 diphtériques à ce point de vue, 6 fois la résistance capillaire était basse (19, 20, 10, 21, 23, 17 cm de Hg.), 2 fois normale (37, 43). Dans les six premiers cas il y avait 2 fois une complication rénale. Il est d'ailleurs assez difficile d'avoir des chiffres clairs, car le traitement est mis en œuvre avant que l'on ait pu mesurer la résistance capillaire et le sérum, le « Syn-cortyl », pour ne citer que ces deux agents thérapeutiques, élèvent la résistance capillaire.

On peut dire que dans l'ensemble la résistance capillaire est basse dans la diphtérie.

Syndrome malin des maladies infectieuses. — Il semble que l'abaissement de la résistance capillaire puisse être rangé parmi les signes du syndrome malin des maladies infectieuses. Au cours des diphtéries graves, des diphtéries malignes, la résistance capillaire est basse, malgré le traitement toujours mis en œuvre qui comporte en général des agents qui élèvent la résistance capillaire. D'autre part, manquant à cette époque de produit, nous n'avons pas eu l'occasion d'essayer l'épicatéchine dans ces cas.

c. Fièvres éruptives.

Scarlatine. — Après HOTTINGER et SCHLESMAHN, FRANKE montre que c'est à ce point de vue l'affection la plus intéressante. Pour lui il s'agit d'une atteinte des capillaires par la toxine streptococcique. La résistance capillaire est très basse à la sortie de l'exanthème et se relève lentement à partir de la 3^e semaine. Localement elle se relève au niveau du phénomène d'extinction locale de l'éruption de SCHULTZ-CHARLTON, et au niveau d'une injection intradermique de calcium. Il contrôle qu'il n'y a pas de troubles de la crase sanguine dans cette affection. On sait que l'érythème de la scarlatine est fait de vasodilatation paralytique des capillaires (TINEL).

Nous confirmons tous les résultats de FRANKE et insistons encore sur ce que la résistance capillaire est toujours très basse dans la scarlatine. Tous les malades (6) que nous avons examinés dans le service de notre maître, M. H. JANET, et qui étaient au début d'une scarlatine indiscutable, nous ont donné des chiffres très bas. La résistance capillaire est à peine mesurable, la moindre aspiration fait apparaître d'abondantes pétéchiés. Pour nous, le piqueté hémorragique de

l'exanthème est dû au fait que les capillaires se rompent sous la seule pression sanguine intra-capillaire. Rien là d'ailleurs de très nouveau et l'on connaît depuis longtemps la fragilité capillaire de la scarlatine (signes de PASTIA, de BORSIERI).

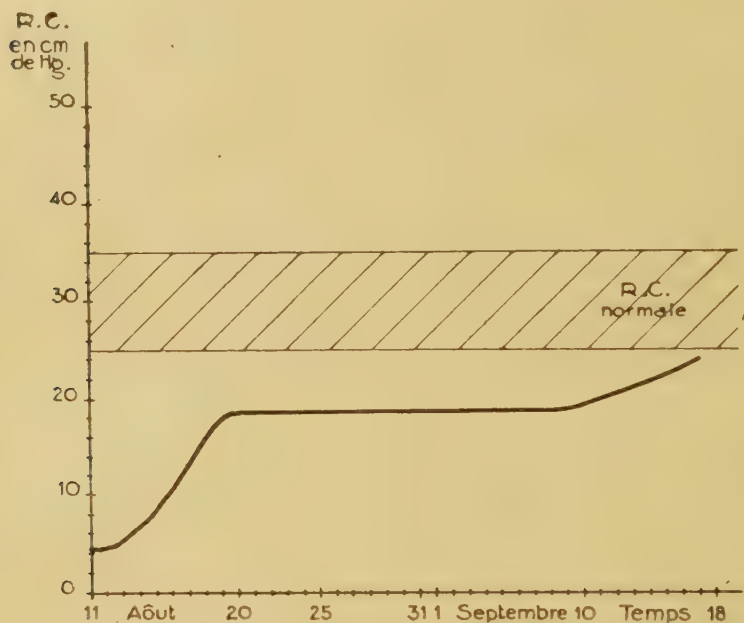


Figure n°10 DEL ... Scarlatine
Evolution de la résistance capillaire au cours de la maladie

Le fait nous paraît presque suffisant à éliminer le diagnostic de scarlatine si la résistance capillaire n'est pas abaissée. Nous nous sommes permis une fois de rejeter ainsi un diagnostic de scarlatine et l'évolution confirma cette façon de voir. Signalons enfin que nous n'avons pas pu provoquer le phénomène de l'extinction locale de l'exanthème par l'injection intradermique d'épicatéchine. L'introduction dans la thérapeutique de l'épicatéchine ne nous a paru en rien modifier l'évolution de la maladie, sauf dans 2 cas où la desquamation nous a paru plus précoce. Dans aucun de ces cas n'existait de complication notamment rénale. Enfin, cet abaissement de la résistance capillaire ne comporte en lui-même aucune gravité.

Voici à titre d'exemple la courbe d'un malade (figure 10).

Toutes les courbes sont semblables entre elles. (Notre courbe commence avec l'éruption et se termine à la desquamation).

La varicelle. — Sur trois cas, nous avons trouvé 3 fois la résistance capillaire abaissée (11,5 ; 20 ; 14 cm de Hg.) et cela nous paraît intéressant à signaler.

5° TUBERCULOSE. — FRANKE a essayé de voir quels enseignements on pouvait tirer de l'étude de la résistance capillaire dans la tuberculose. Son étude porte sur 30 cas ce qui n'est pas suffisant, étant donné la variété des cas qu'il a observés. Il convient lui-même que le problème est difficile à résoudre. Il tient compte: du stade de développement évolutif de la maladie, de la forme anatomique, de l'étendue des lésions, de l'état endocrinien, de l'état allergique, de la teneur de l'organisme en vitamine C. Il ne cache pas son désappointement devant les résultats qu'il obtient. Il signale un abaissement de la résistance capillaire chez un tuberculeux cachectique et purpurique et dans les hémorragies précoces. La résistance capillaire est normale en cas d'anergie. Pour le reste l'interprétation est quasi impossible et il conclue « le comportement des vaisseaux capillaires est très variables au cours de la tuberculose pulmonaire ». GÖTHLIN trouve que la résistance capillaire est normale dans la tuberculose.

Nous croyons qu'il serait intéressant de reprendre cette question difficile sur une plus grande échelle.

6° AFFECTIONS DIVERSES. — La résistance capillaire a encore été trouvée abaissée dans l'entérocólite, les hémorragies intestinales (MASCHAS et LAVOLLAY), la rectocolite hémorragique (1 cas, J.L. PARROT), les tumeurs malignes et en particulier celles du sein (LEXER), la pneumonie et les angines aiguës (FRANKE). Enfin, nous avons trouvé la résistance capillaire abaissée 2 fois sur 5 dans le rhumatisme articulaire aigu, 3 fois sur 4 dans les néphrites hémorragiques, 1 fois sur 6 dans la coqueluche. BORBELY signale que la résistance capillaire est abaissée dans l'urémie; le diabète.

7° CARDIOPATHIES. — Dans le service de notre maître le Professeur DONZELOT, à l'hôpital Broussais, nous avons pu suivre quelques malades en nous souvenant que GÖTHLIN avait signalé l'abaissement de la résistance capillaire dans l'insuffisance cardiaque grave.

Nous incluons ce paragraphe dans le chapitre sur les cas d'abaissement de la résistance capillaire, mais nous insistons d'emblée que ce n'est pas une règle générale que de voir une grande fragilité capillaire chez les cardiaques. Cela tient pour une part à ce que le classement est plus difficile, les cas ne sont pas aussi simples que chez l'enfant atteint d'une maladie infectieuse. Tel cardiaque sera en même temps fébrile, hépatique ou athéromateux. Des facteurs

secondaires importants vont donc jouer et le nombre de nos cas n'est pas assez grand pour permettre de tirer des conclusions nettes. Nous pensons pouvoir reprendre ce travail dans l'avenir.

Nous insistons ici sur deux points:

Il est fréquent de constater chez les cardiaques une hyperhistaminémie (CERQUA). Les nombreux dosages que J.L. PARROT et G. RICHET ont effectué pour nous, sont à ce titre démonstratifs et cela n'est peut-être pas sans rapport avec l'abaissement de la résistance capillaire. Cela sera l'objet d'un autre travail que celui-ci. L'hypertension artérielle entraîne souvent la positivité du signe du lacet (LEVRAT 85 p. cent des cas). CORTEEL et DUJARDIN ont montré que les variations de la résistance capillaire étaient inversement proportionnelles à celles de la tension artérielle. (cf. 1^{re} partie). On peut donc s'attendre à un abaissement de la résistance capillaire chez les hypertendus. Or, nous avons trouvé plus souvent 3 cas sur 50 la résistance capillaire élevée. Nous ne concluons donc pas sur ce point et attendons une investigation plus vaste.

Signalons que l'endocardite d'Osler présente une résistance capillaire normale pour BSRBELY et même, pour nous, élevée (1 cas : 43 cm.); que pour BORBELY il y a une légère diminution sitôt après la crise d'angine de poitrine, ce que nous avons retrouvé dans 1 cas et J.L. PARROT dans un autre cas.

8° AFFECTIONS CUTANÉES. — Dans le service de notre maître le Professeur SEZARY, à l'hôpital Saint-Louis, nous avons pu suivre quelques malades particulièrement intéressants. Nous y arrivions avec l'intention de nous faire une opinion sur cette publication de SCHABER [162] qui guérit ou améliora 158 eczéma par la citrine et qui voit dans cette affection l'expression même de l'avitaminose P. La vitamine P serait par conséquent le traitement étiologique de l'eczéma. Nous avions en outre l'intention d'y étudier le rôle de l'arsenic, dont nous avons discuté l'action dans notre première partie, sur la résistance capillaire.

Eczéma. — Il est bien difficile de se faire une opinion. Cela ne surprend guère. En outre la résistance capillaire est souvent difficile à prendre. Néanmoins dans 3 cas qui nous ont paru assez purs et n'avaient pas encore reçu de traitement, nous avons trouvé une résistance capillaire basse (11, 7, 13 cm. de Hg.). Mais les variations de la résistance capillaire ne suivent pas l'évolution de la maladie, en outre, au point de vue thérapeutique, qu'on nous permette d'anticiper, l'épicatéchine ne nous a pas paru « juguler » la maladie. Nous dirons même que le seul ennui que nous ayons eu avec ce produit fut chez un eczémateux chez qui nous vîmes, à deux reprises,

apparaître une importante aggravation à l'occasion d'injections d'épicatéchine.

Là encore il nous faudrait une plus grande expérience.

Rôle de l'arsenic. — Nous avons dit dans notre première partie que l'arsenic même à haute dose (0,75; 0,90 de novarsénobenzol) ne fait pas baisser la résistance capillaire. Dans deux cas d'érythème du 9^e jour, nous avons trouvé des chiffres normaux (27, 33). Dans l'érythrodermie arsenicale, sans préjuger d'ailleurs de sa pathogénie, on observe par contre des chiffres très bas de résistance capillaire. C'est même à sujet l'affection la plus intéressante avec la scarlatine. La résistance capillaire ne se relève que tardivement quand la desquamation s'achève. Ajoutons que l'épicatéchine y est parfaitement inefficace (cf. 4^e partie). Voici à titre d'exemple une courbe (figure 11).

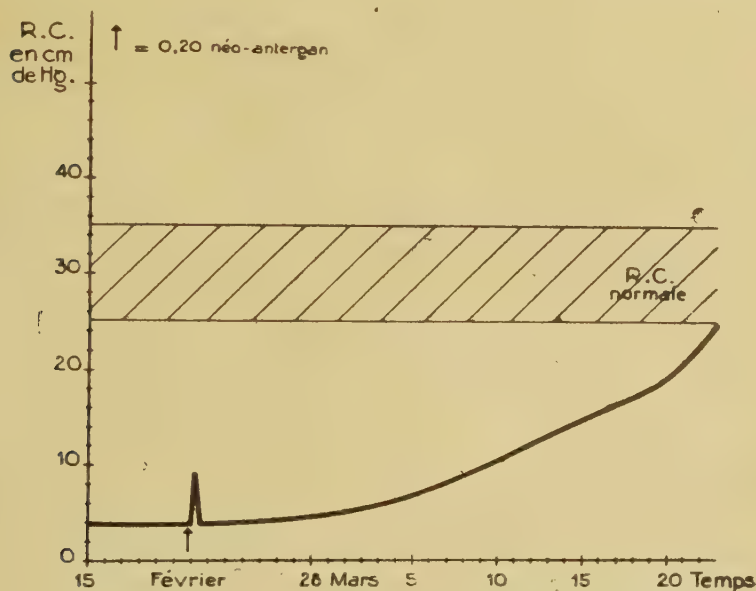


Figure n°11 ZEN.... Erythrodermie arsenicale
Evolution spontanée ; comparer avec la figure n°16

c. *Autres érythrodermies.* — Il est intéressant d'autre part, de constater que dans deux cas d'érythrodermie rapportés l'un à une érythrodermie streptococcique (? , car elle guérit en 2 mois) l'autre

a une réticulose histiocytaire, nous avons également trouvé des chiffres très bas de résistance capillaire (8 cm et < 5 cm Hg). Il semble donc ici que ce soit l'état des capillaires et non sa cause qui importe..

Autres affections dermatologiques. — Nous avons trouvé la résistance capillaire normale dans 2 cas de pemphigus (33, 33 cm Hg), dans 1 cas d'épidermolyse bulleuse congénitale (35 cm). Dans deux cas d'engelures nous avons trouvé une fois un chiffre faible (15 cm), une fois un chiffre normal (33 cm). Dans un cas d'œdème de Quincke nous avons trouvé un chiffre très bas (< 5 cm), nous avons entrepris un traitement par l'épicatéchine, mais nous ne revîmes pas la malade. Enfin, la résistance capillaire était normale dans un cas d'urticaire pigmentaire (30), élevée dans un cas de dermatographisme géant (40 cm), abaissée (8 cm) dans un cas d'œdème purpurique en placards des membres inférieurs, provoqué par l'effort, et qui fut amélioré par l'épicatéchine.

9°. MALADIE DU FOIE. — Celles-ci ont été assez peu étudiées à ce point de vue. LAVOLLAY avec CHIRAY [29] et MASCHAS [121] a publié 2 cas de cirrhose éthylique ascitique où la résistance capillaire était abaissée. Sur 5 cas, nous avons trouvé 3 fois des chiffres normaux, 2 fois, des chiffres abaissés, 1 fois un chiffre élevé.

Nous résumons dans un tableau l'ensemble de nos cas personnels. Malgré les résultats déjà nombreux obtenus par les différents auteurs il s'en faut que l'enquête ainsi réalisée soit suffisamment vaste pour qu'on puisse se faire une idée exacte de l'intérêt que présente l'étude de la résistance capillaire. Toutefois on peut dès maintenant considérer qu'elle constitue une méthode intéressante, particulièrement au cours du scorbut, des toxoinfections, des fièvres éruptives, des lésions causées par des agents physiques, des affections vasculo-sanguines, des érythrodermies, de l'eczéma, de certaines cardiopathies.

RÉSISTANCE CAPILLAIRE ÉLEVÉE.

Il y a là un point qui a été laissé de côté par les différents auteurs et qui cependant ne nous paraît pas dépourvu d'intérêt. Dans notre statistique sur 160 cas, 38 (soit 24 p. cent) donnent des chiffres supérieurs à 35 cm. de Hg. Rappelons que J.P. SOULIER a trouvé des chiffres forts dans les toxoinfections des nourrissons, où il constatait des taux très bas de prothrombinémie. Nos 38 cas personnels se répartissent sur l'ensemble de notre statistique et l'examen du tableau que nous donnons montre qu'il est difficile d'en tirer des conclusions nettes. Certains ictères, les hypertendus athéromateux, certains rhumatisants se classent ainsi en bonne place. Mais nous ne croyons pas pouvoir encore tirer aucune conclusion. Nous voulions simplement signaler le fait.

RESISTANCE CAPILLAIRE INCHANGÉE.

Nous ne dirions mot de ces cas qui sont nombreux si nous ne voulions revenir encore sur ce fait qu'on trouve des chiffres normaux dans des cas où on s'attendait cliniquement à mettre en évidence une nette fragilité capillaire et inversement.

Voici quelques cas pris dans la littérature :

La R.C. est la normale dans l'anémie pernicieuse. L'appendicite aigüe, la lithiase vésiculaire, l'ulcus gastrique (BORBELY) n'amènent aucune baisse régionale de la R.C.

D'après notre statistique on voit que les cas où nous trouvons des chiffres de R.C. normaux (50 cas sur 160, soit 32 p. cent) sont très divers et que là encore il est peu aisé de tirer des conclusions. Nous ferons donc simplement remarquer ici que dans 2 cas de pemphigus, 4 fois sur 6 dans la coqueluche et 5 fois sur 10 en cas d'épanchéments nous avons trouvé des chiffres normaux.

TABLEAU N° 4
La R. C. dans différentes affections
(résultats personnels)

MALADIES	25 < R. C.	R. C. abais-	R. C. éle-
	normale < 35	sée < 25	vée > 35
Angine de poitrine	1	1	2
Artérite des membres inférieurs	1		
Asthme			1
Cirrhoses	3	3	1
Contusion cérébrale	1		1
Coqueluche	4	1	1
Dermite artificielle	1		
Dermographe géant			1
Diphtérie		6	2
Diabète			1
Diabète insipide		1	
Echymoses faciles		1	2
Eczéma		4	
Engelures	1	1	
Epanchements des séreuses	5	2	1
Epidermolyse bulleuse	1		
Eruption médicamenteuse			1
Erythème du 9 ^e jour	1		
Erythème noueux	1		
Ictères	1	2	2
Erythrodermie arsenicale		4	
Erythrodermie streptococcique (?)		1	
Favisme		1	
Hémiplégie cérébrale infantile			1
Hémogénie		2	
Hémophilie	1	2	
Hémorragie méningée	1	1	1
Hydrocéphalie	2		

TABLEAU N° 4 (Suite)

MALADIES	25 < R. C. normale < 35	R. C. abais- sée < 25	R. C. éle- vée > 35
Hypertension artérielle	1	1	3
Ictères	1	2	2
Infarctus du myocarde	1	1	
Insuffisance cardiaque	3	4	3
Leptospirose ictéro-hémorragique			1
Leucémie	1		
Méningisme	1		
Néphrite aiguë		3	1
Néphrite chronique	1	2	
Novar (injection intra-veineuse)	2		
Œdème	1		
Œdème de Quincke		1	
Osler (Endocardite d ^h)	1		1
Pemphigus	2		
Pleurésie hémorragique		1	
Purpura		3	
Purpura avec œdème d'effort		1	
Purpura rhumatoïde		1	
Rachitisme	2	2	
Rectocolite ulcéro-hémorragique		1	
Réticulose érythrodermique		1	
Rhumatisme articulaire aigu	2	2	3
Rhumatisme chronique		1	
Scarlatine		1	
Sciatique	1		
Splénomégalie hémorragique			1
Tachycardie paroxystique			1
Tuberculose (typhobacillose)		2	1
Ulcère duodénal			1
Urticair			1
Urticair pigmentaire	1		
Varicelle		3	
Nombre total de cas : 160	50=32 p. cent	72=44 p. cent	38=24 p. cent

B. LES TROUBLES DE LA PERMÉABILITÉ CAPILLAIRE.

Pour importants qu'ils soient, d'aucuns voudraient leur faire expliquer toute la pathologie, c'est ainsi que pour O. MÜLLER une même pathogénie peut expliquer des troubles très divers. Pour nombreux que soient les résultats obtenus par les différents auteurs, les troubles de la perméabilité n'apparaissent pas avec la même clarté que ceux de la résistance capillaire. Ils se résument entièrement en troubles par *exagération de la perméabilité*.

1° CONCEPTION THÉORIQUE DES TROUBLES DE LA FILTRATION SANGUINE.

1. *Déplacement du plasma sanguin vers le liquide interstitiel.* — L'œdème ou la spoliation sanguine ne sont en effet que les deux aspects d'un même phénomène, suivant qu'on se place d'un côté

ou de l'autre de la membrane capillaire, mais ils peuvent l'un ou l'autre dominer le tableau :

Dans les cas subaigus ou chroniques, c'est l'*hydropisie* qui frappe (œdème ou épanchements), que cette hydropisie soit locale ou générale. On en distinguera deux types classiques principaux suivant que le liquide extravasé sera riche (exsudats) ou pauvre (traussudats) en albumine. Mais dans les deux cas il y a une quantité non négligeable d'albumine.

Dans les cas aigus c'est la *spoliation sanguine* qui apparaît comme la plus manifeste. En voici deux exemples : le *choc traumatique*, que le plasma s'extravase dans la région traumatisée, ce qui suffit pour les uns à tout expliquer, ou que l'extravasation soit générale comme le veulent d'autres; le *choc histaminique* qui s'accompagne d'une forte poussée de lymphogénèse.

2. *Déplacement du liquide interstitiel vers le sang.* — C'est par exemple la réaction de compensation qui intervient à la suite d'une hémorragie importante. Il y a dilution du sang par le liquide interstitiel : hydrémie avec hypoglobulie et « anémie plasmatique » (car il y a hypoprotidémie). C'est la réaction qui suit la saignée par exemple.

3. *Déplacement du liquide interstitiel vers la lymphe.* — Nous avons vu que c'est une voie de drainage partiel du liquide interstitiel, c'est aussi une voie de drainage normale pour les œdèmes et les épanchements. Ceux-ci en effet ne représentent pas une masse inerte et stagnante. Le liquide qui les constitue est perpétuellement et lentement drainé; à l'opposé il est sans cesse renouvelé. Il existe donc dans ce liquide une lente circulation et l'importance de l'œdème n'est pas autre chose que la résultante de deux forces opposées d'extravasation et de drainage.

4. *Facteurs cellulaire et tissulaire.* — Outre ces divers déplacements de liquide entre trois systèmes circulatoires il faut encore tenir compte d'un quatrième facteur important : c'est l'*inhibition cellulaire* [31,87]. Nous ne l'envisagerons pas ici, ce serait sortir de la question qui nous occupe.

Dans tout ceci la perméabilité capillaire n'est (cf. 1^{re} partie, chap. III) qu'un facteur de filtration à côté de nombreux autres parmi lesquels la pression hydrostatique et la pression osmotique jouent un rôle important.

Le syndrome d'extravasation sanguine et d'œdème, qu'il soit aigu ou chronique, n'est donc pas univoque. Il reconnaît au contraire une pathogénie complexe et nous reverrons en étudiant les indications thérapeutiques qu'il faut se garder d'établir des équations entre œdèmes, perméabilité accrue et action de la vitamine P.

2°. RÉSULTATS OBTENUS PAR LES DIFFÉRENTS AUTEURS.

Nous passerons ici en revue, non pas toutes les affections dans lesquelles la P.C. est perturbée, mais les résultats avant tout d'ailleurs qualitatifs qu'ont publiés les différents auteurs. Nous donnerons peu de chiffres, d'abord parce qu'il est fréquent que les auteurs ne donnent pas de très grandes précisions, ensuite parce qu'il nous faudrait de nombreux et vastes tableaux pour les y exposer. On voudra bien se reporter pour le détail aux références que nous donnons.

1. *Maladies par carence.*

Les deux mieux étudiées à ce sujet sont le scorbut et les œdèmes de famine.

Dans le *scorbut* cependant nous trouvons surtout des impressions et des affirmations dans la littérature. C'est ainsi que SZENT-GYÖRGYI et ses collaborateurs considèrent la diathèse hémorragique comme le « terme ultime de la perméabilité ». Mais on trouve peu de résultats numériques. Les œdèmes, la bouffissure du scorbut confirmé paraissent néanmoins pouvoir s'expliquer par un trouble de la P.C.

Nous signalerons que pour L. RANDOIN et A. MICHAUX [151] il existe une certaine hyperchlorémie qui pourrait en partie expliquer les œdèmes.

Les *œdèmes de famine* paraissent reconnaître dans l'hypoprotidémie un de leurs troubles essentiels. On a pu les reproduire expérimentalement par un régime pauvre en protides (LECOQ, SCHELBURNE et EGLOFF, STEPHANOPOLLO). Cette hypoprotéïnémie agit par baisse de la pression osmotique, il n'est donc pas nécessaire d'invoquer dans leur pathogénie un trouble de la perméabilité.

2. *Les chocs* réalisent, suivant l'expression classique, une « véritable saignée à l'intérieur » qui peut aller jusqu'à la vacuité des gros vaisseaux et du cœur (LAUBRY et TZANCK). Ils sont aggravés par le froid, par l'anesthésie. On se rappelle que lors du Comité spécial, réuni en Angleterre en 1919, diverses théories furent proposées pour expliquer le choc traumatique. L'augmentation de la perméabilité a été invoquée et BAYLISS a proposé, comme nous l'avons vu, l'emploi du sérum gonimé, car les injections salines ordinaires ne se maintiennent pas dans les vaisseaux. KROGH préconise la pressine. Récemment POINOR [143] revient sur cette question et cite les bons effets qu'on est en droit d'attendre dans ces cas de la vitaminothérapie P. Au cours de cette guerre l'attention a de nouveau été très retenue par la pathogénie des chocs.

PETERSEN et JAFFE [145, 147] ont montré que la P.C. était accrue dans le choc chirurgical, le choc anaphylactique, et dans le choc

peptonique. Nous avons vu que bien des éléments du choc colloïdo-clastique de WIDAL pouvaient être rapportés à un trouble de la P.C. Certains corps doués d'activité vitaminique P, diminuant la perméabilité capillaire, maintenant l'efficacité de l'adrénaline *in vivo* ou possédant une propriété cardiotonique (quercétol), ont été préconisés par LAVOLLAY, par JAVILLIER dans la thérapeutique des chocs. Mais nous avons vu qu'il s'agissait là d'arguments expérimentaux qui ont été controuvés (PARROT).

Nous ne pensons pas que la vitamine P puisse constituer une méthode thérapeutique générale des chocs et nous croyons qu'il faudra en préciser les indications, ce sera l'objet de la thèse de notre ami LESTRADET actuellement aux armées.

3. Œdèmes néphrétiques et cardio-vasculaires.

Nous nous sommes longuement étendu dans notre première partie sur l'importance des troubles de la perméabilité dans les œdèmes. Pour certains d'entre eux, l'hypoprotéinémie fournit une preuve de la perméabilité capillaire aux protéines. Et GOVAERTS [63] s'est basé sur cette notion pour établir sa classification des œdèmes (*). Pour EPPINGER [50] le liquide interstitiel des cardiaques décompensés contient de l'albumine et il y a albuminurie. Utilisant la méthode de LANDIS, il met en évidence des fuites d'albumine importantes, l'œdème est parfois presque aussi concentré en albumine que le plasma (« albuminurie dans les tissus »). On a beaucoup discuté autour de cette question et insisté sur l'absence de parallélisme entre l'évolution de l'œdème et le taux de la protidémie. LINDER, LUNDGAARD et VAN SLYKE [113] montrent que les deux vont en général de pair dans les néphrites, mais on a cité des cas où au contraire l'évolution de l'œdème et celle de la protidémie étaient discordantes (WOLHARD, GOUNELLE, MARCHE et BACHET). C'est ainsi que pour WOLHARDT certains sujets ont une pression osmotique faible et pas d'œdème, la résorption peut se faire avant que la protidémie soit revenue à la normale. GOUNELLE [65] et ses collaborateurs [13] ajoutent qu'on n'observe pas d'hypoprotidémie dans le précœdème, que la charge en protides ne fait pas disparaître les œdèmes.

GOVAERTS a d'ailleurs pensé à ces objections et essayé de les réfu-

(*) GOVAERTS classe les différents œdèmes en :

œdèmes mécaniques sans altération de la P. C., œdèmes de stase cardiaque, néphrétique, cachectique, de famine. Ces œdèmes sont pauvres en protéines et c'est l'abaissement et la pression onkotique qui les explique.

œdèmes par perméabilité exagérée, inflammatoires, toxiques, angioneurotiques et vasomoteurs, qui sont riches en albumine et ne s'accompagnent pas d'hypoprotéinémie.

ter. En outre, l'acidose, dans la stase circulatoire, joue certainement un rôle sur la P.C. (DAUTREBANDE). FIESSINGER et TREMOLIERES [55] ont montré qu'en cas d'hypoprotéinémie le NaCl filtrait abondamment dans les tissus, créant ainsi un véritable cercle vicieux, car à son tour il appellera l'eau dans le système lacunaire. Enfin pour MENKIN [125] il existerait dans les exsudats un facteur qui augmenterait la perméabilité.

Cette substance est de nature controversée (ROCHA E SILVA, J.L. PARROT et G. RICHET). Elle se rangerait parmi les substances hydro-pigènes avec l'histamine et les corps voisins comme les imidazols. LOEPER avec J.L. PARROT (1943) a publié une observation d'un œdème riche en albumine où les taux d'histamine dans le sang et dans le liquide d'œdème étaient très élevés.

Quoiqu'il en soit, l'œdème ne peut être résorbé que si la perméabilité est normale ou l'est redevenue, alors l'évacuation par la lymphe, par la branche veinulaire de l'anse capillaire sera efficace ou possible.

4. *Dermatoses.*

Les dermatoses papuleuses et vésiculeuses donnent à penser qu'il peut y avoir chez elles des troubles de la perméabilité des capillaires cutanés. A fortiori les dermatoses œdémateuses.

KROGH explique ainsi la formation des vésicules du zona. PETERSEN trouve une P.C. exagérée dans les dermatites exfoliatrices et herpétiformes, l'eczéma.

Dans l'urticaire, KROGH trouve que le liquide extravasé contient 3 p. cent de protéines. D'autre part l'élément œdémateux de la triple réaction de LEWIS est dû à une augmentation de la P.C. par une substance circulante telle est supprimée par la pose d'un garrot) et qui est l'histamine.

Il serait intéressant d'étudier les troubles de la P.C. dans les érythrodermies arsenicales; et à ce sujet nous signalerons que nous ne connaissons pas d'auteurs qui aient étudié la P.C. dans les intoxications arsenicales, auriques, émétiniennes.

5. *Maladies sanguines.*

ARMENTANO, BENSATH, BERES, RUSZNYACK et SZENT-GYÖRGYI, utilisant la méthode de LANDIS, ont trouvé la P.C. exagérée dans les purpuras vasculaires. La citrine la ramènerait à la normale [6].

6. *Maladies infectieuses.*

« L'inflammation augmente la P.C. » (HOFF, EPPINGER, MÜLLER). PETERSEN [145] trouve une perméabilité exagérée dans les infections aiguës et STRODER [172] dans la diphtérie où l'on connaît d'autre

part la polyglobulie et pour DIECKOFF la forte histaminémie. DIECKOFF [39] a également attiré l'attention sur les modifications de l'équilibre minéral dans les maladies infectieuses graves.

7. Affections hépatiques.

CHIRAY, MASCHAS, LAVOLLAY, Mlle PATIÑ et SEVIN [29] ont publié l'observation d'un éthylique atteint d'une cirrhose ascitique chez qui la perméabilité, étudiée par une méthode analogue à celle de LANDIS, était accrue. Le traitement par un extrait flavonique ramena la P.C. à la normale et guérit le malade. EPPINGER avait déjà signalé une augmentation de la P.C. dans les affections hépatiques.

8. Affections endocriniennes.

Les plus intéressantes sont les affections thyroïdiennes et l'on trouve que la P.C. est augmentée aussi bien en cas de maladie de BASEOOW (PETERSEN) [145] qu'en cas de myxœdème (ARMENTANO). D'autre part MAY montre que les épanchements myxœdémateux sont riches en albumine. PETERSEN montre que la P.C. n'a pas de rapports avec le métabolisme de base.

9. Les affections oculaires douloureuses s'accompagneraient d'augmentation de la perméabilité (PETERSEN), notamment le glaucome, et tout récemment GALLOIS (1945) a publié une amélioration nette d'un cas de glaucome par l'épicatéchine.

10. Les agents physiques, rayons X, radium, augmentent la perméabilité (BULLO) [20].

11. Affections diverses.

PETERSEN trouve une augmentation de la perméabilité dans le rhumatisme chronique, la maladie de PARKINSON, l'obésité. Les varices entraîneraient une augmentation locale de perméabilité (O. MULLER).

Nous avons ainsi envisagé un certain nombre d'affections au cours desquelles différents auteurs ont constaté une augmentation de la perméabilité capillaire. Il serait à souhaiter qu'une plus vaste étude en soit entreprise à l'aide d'une méthode échappant à toute critique sérieuse, ou tout au moins à l'aide d'une même méthode, de façon à ce qu'on puisse comparer les résultats entre eux. C'est là un très important travail qui reste encore à faire.

D'autre part existe-t-il des troubles par diminution de la P.C.? Cela n'est pas impossible et O. MÜLLER [130] y a pensé. Mais jusqu'à présent nous ne savons rien à ce sujet.

Enfin nous signalerons que bon nombre d'affections ne font en rien varier la P.C. qui reste normale. Par exemple c'est le cas de la tuberculose et des cancers (PETERSEN). Mais ici les avis sont contra-

dictoires et la perméabilité serait augmentée dans le cancer pour GELLHORN, KOPACZEWSKI. C'est d'ailleurs une propriété de la cellule cancéreuse d'être plus perméable, mais il serait intéressant de savoir si cette augmentation de la perméabilité est générale et se manifeste sur tout l'organisme. Rappelons sans porter sur eux aucun jugement que c'est sur cette hyperperméabilité des tissus cancéreux que certains auteurs ont fondé leur prophylaxie de l'affection par les sels imperméabilisants. De même FRANKE utilisant la méthode de PETERSEN trouve une exagération de la P.C. dans la tuberculose.

C. RAPPORTS ENTRE LES TROUBLES DE LA P.C. ET CEUX DE LA R.C.

La même question ici se pose que nous avons envisagée à l'étude physiologique. Les troubles de la R.C. sont-ils parallèles à ceux de la P.C. ? et les uns peuvent-ils en quelque mesure nous renseigner sur les autres ? Beaucoup d'auteurs après EPPINGER l'affirment. C'est ainsi que SZENT-GYÖRGYI et ses collaborateurs trouvent une R.C. diminuée et une P.C. augmentée dans leurs cas de purpuras vasculaires. LAVOLLAY et MASCHAS avec CHIRAY, Mlle PATIN et SEMIN ont également trouvé dans le cas de cirrhose qu'ils ont publié la même relation. Les uns comme les autres suivent en outre les variations favorables de la R.C. et de la P.C. sous l'influence de corps doués d'activité vitaminique P.

Cette relation est-elle de règle ? Nous ne considérons pas le fait comme établi et il est des cas où l'on observe des variations de l'une ou de l'autre et non pas des deux ensemble. C'est ainsi que dans 10 cas d'épanchements pleuraux ou péritonéaux nous avons trouvé 5 fois des chiffres normaux de R.C.

Ceci peut d'ailleurs s'expliquer par des variations locales de la perméabilité dues à la localisation même de la maladie. Mais ce n'est là qu'une hypothèse. Aussi croyons-nous pour notre part que, même s'il existe entre R.C. et P.C. des relations qui sont peut-être étroites, elles n'en gardent pas moins l'une et l'autre leur entière autonomie.

II. — L'AVITAMINOSE P

I. L'AVITAMINOSE P EXISTE-T-ELLE ?

Pour SZENT-GYÖRGYI elle expliquerait une partie des troubles du scorbut expérimental que l'acide ascorbique pur est incapable de guérir complètement. On a essayé d'individualiser les signes de cette avitaminose P. en soumettant des cobayes à un régime scorbutigène auquel on ajoutait régulièrement de l'acide ascorbique, mais on rencontre alors une difficulté importante, c'est qu'il est difficile de réaliser un régime dépourvu de corps doués d'activité vitaminique P.

L'avitaminose P. d'apport n'étant donc pratiquement jamais réalisée, existe-t-il une avitaminose P. d'assimilation ? C'est là un autre problème qu'il est encore impossible de résoudre.

Enfin, si l'avitaminose P. existe, quels en sont les signes ? Nous croyons qu'il est bien difficile actuellement de répondre avec certitude à toutes ces questions.

2. AVITAMINOSE P CHEZ L'ANIMAL (avitaminose provoquée).

Pour SZENT-GYÖRGYI et pour ZACHO, il semble (voir chapitre historique) que l'on puisse rapporter à l'avitaminose P. la baisse de la R.C. et tout moins en partie, les hémorragies chez le cobaye soumis au régime scorbutigène et qui reçoit en outre de l'acide ascorbique. Par contre la vitamine P. seule retarde la mort de l'animal soumis au régime scorbutigène mais est incapable de l'éviter. Mais LAVOLLAY, et SEVESTRE (*) ont montré récemment que si l'on donne des doses *suffisantes* d'acide ascorbique tous les troubles observés chez le cobaye disparaissent et d'autre part que les animaux soumis au régime scorbutigène et recevant à titre préventif des doses *suffisantes* d'acide ascorbique ne présentent aucun abaissement de leur résistance capillaire. Ils nient l'existence de l'avitaminose P. Cependant chez les animaux scorbutiques dont la R.C. est très basse le rétablissement de cette dernière peut être obtenu par des doses beaucoup plus faibles d'épicatéchine.

3. AVITAMINOSE P CHEZ L'HOMME (avitaminose spontanée).

Nous avons choisi avec J.L. PARROT d'étudier les signes résiduels des scorbuts où l'avitaminose C. a été compensée par la thérapeutique et où l'épreuve de charge à l'acide ascorbique est devenue posi-

(*) J. LAVOLLAY et J. SEVESTRE : C. R. Ac. Sc., 26-3-1945.

tive. Nous nous plaçons ainsi dans les conditions expérimentales que l'on essaye de réaliser chez l'animal.

Nous avons eu la chance d'en observer un très bel exemple que nous avons publié avec notre maître E. DONZÉLOT [41] (voir 1^{re} partie chap. 2 observation n° 1. DEL...). Nous avons eu en outre connaissance de nombreux cas de syndrômes scorbutiques chez des militaires qui au cours de ces derniers mois furent nourris exclusivement de conserves et qui recevaient dans leur ration quotidienne des « bonbons vitaminés » qu'ils absorbaient, disaient-ils. Nous n'avons pu les examiner car ils furent déplacés peu de temps après que notre collègue J.L. CHAPUIS nous les eut signalés. D'autre part le Professeur GIKOUD connaît le cas d'explorateurs qui présentèrent des signes « scorbutiques », malgré la prise régulière d'acide ascorbique. Enfin nous avons déjà signalé l'observation d'H. BÉNARD (cf. page) où l'on peut discuter l'avitaminose P.

De cet ensemble de faits, encore trop peu nombreux, on peut tirer quelques hypothèses.

L'avitaminose P n'existe ni spontanément ni isolément ; elle est associée à l'avitaminose C. Elle demande pour se manifester une *carence de longue durée* (notre malade avait eu un an plus tôt une première poussée qui guérit complètement par l'acide ascorbique). Ceci est en rapport avec la vaste répartition dans le règne végétal des produits doués d'activité vitaminique P. et avec leur haute activité.

L'avitaminose P et l'avitaminose C ont les mêmes symptômes.

Il est impossible par exemple de rapporter à l'avitaminose P. les hémorragies du scorbut et la baisse de la R.C., alors que l'avitaminose C serait responsable de la mort. Ce serait là établir une cloison trop étanche et irréaliste. Les vitamines C. et P. sont synergiques, elles agissent sur les mêmes cellules, leur présence simultanée renforce, sinon permet, l'action de chacune d'elles. Elles ont l'une et l'autre les mêmes actions physiologiques sur le temps de coagulation, le temps de saignement, la résistance capillaire, l'action de l'adrénaline *in vivo*; seule une différence dans l'intensité de ces diverses actions les sépare, et non une différence de nature.

Le même tableau clinique peut donc être réalisé soit par l'avitaminose C (carence de courte durée (?)) soit par l'avitaminose P ou par l'association des deux carences. Dans le premier cas, l'acide ascorbique suffira à assurer la guérison, dans les autres la vitamine C. demeure inefficace, alors que la vitamine P. est encore active notamment sur la résistance capillaire, et il est indiqué de l'introduire dans la thérapeutique. Le traitement doit en effet se baser sur la pathogénie, même si celle-ci ne se traduit pas explicitement en

clinique. Toutefois dans les syndrômes scorbutiques mixtes (C + P), certains signes nous semblent témoigner plutôt pour l'avitaminose P. et ce sont l'abaissement de la résistance capillaire et l'allongement du temps de saignement (*).

Il est possible que cette notion d'avitaminose P. explique certains des phénomènes de la phase irréversible du scorbut, que MOURIQUAND a décrit sous le nom de paravitaminose. Peut être existe-t-il enfin chez l'homme une avitaminose d'absorption? L'observation de H. BENARD invite à y penser.

*
* *

Il est trop tôt encore pour apporter dans cette question en pleine évolution des affirmations indiscutables. Nous espérons qu'un avenir proche viendra combler les lacunes nombreuses de cet intéressant problème. A l'heure actuelle nous en sommes encore réduits à des hypothèses et ce ne sont que des hypothèses que nous avons envisagées dans notre dernier paragraphe.

(*) JEUNE et FLATTOT (*Soc. méd. Hop. Lyon*, novembre 1944) rapportent à l'avitaminose P le « signe de l'épistaxis provoquée » par la pose d'un garrot pour la recherche du signe du lacet. Nous n'avons pas observé ce signe chez nos malades.

QUATRIÈME PARTIE

Thérapeutique

Dans cette dernière partie de notre travail nous envisagerons d'une part l'étude de la vitamine P. comme agent thérapeutique en nous fondant sur nos résultats et sur ceux des auteurs qui nous ont précédé, d'autre part nous publierons le détail de nos observations qui nous paraissent les plus intéressantes.

I. — ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE DE LA VITAMINE P

Nous rappellerons d'abord les résultats obtenus par ARMENTANO, BENSATH, BERES, RUSZNYACK et SZENT-GYÖRGYI, LAJOS, JERSILD, OTTO, SHABER, BINET et TANRET, LAEDERICH, CHIRAY, LAVOLLAY et MASCHAS, que nous avons envisagés à l'historique et qui ont trait soit à des corps flavoniques, soit à la citrine (cf. plus loin tableau récapitulatif n°5).

L'ÉPICATÉCHINE EN THÉRAPEUTIQUE.

Outre les cas où nous avons utilisé l'épicatéchine pour rechercher son action sur la R.C. ou sur le T.S. (études physiologiques), nous avons utilisé 26 fois l'épicatéchine en thérapeutique. MASCHAS et LAVOLLAY [121] l'ont employée dans un cas d'hémorragie intestinale cryptogénétique et LAVOLLAY et GALLOIS dans un cas de glaucome (cf. plus haut). Les conclusions qui seront développées sont tirées de notre expérience personnelle.

A. LE PRODUIT EMPLOYÉ par nous a été gracieusement préparé avec les plus grandes difficultés industrielles par les Laboratoires ROUSSEL que nous tenons à remercier ici très spécialement pour leur obligeance. C'est un mélange de deux épimères *d* et *l* de la catéchine, en solution à 2,5 p. 1000 où *d*. est le plus important. C'est une solution d'odeur empireumatique qu'il faut conserver à l'abri de l'air

et de la lumière, car elle s'oxyde facilement et rosit. Les ampoules sont ordinairement de 2 cc, c'est-à-dire de 5 mgr. ce qui représente une dose normale quotidienne pour l'homme si l'on s'en rapporte à l'efficacité sur le cobaye. Mais on peut employer des doses beaucoup plus fortes. Nous avons fait sans aucun inconvénien des choses de 24 mgr. en une seule injection. Les voies d'introduction sont multiples. L'épicatéchine est active par voie buccale mais on emploie surtout l'épicatéchine par voie parentérale : sous-cutanée, intramusculaire ou intra-veineuse. Personnellement nous n'avons pas employé la voie buccale.

Les injections ne sont pas douloureuses, se résorbent bien et sont parfaitement tolérées. Nous n'avons jamais observé ni douleur, ni lipothymies, un seul ennui s'est présenté que nous avons déjà relaté : à deux reprises un de nos malades eczémateux a fait une poussée d'eczéma à l'occasion d'injections d'épicatéchine.

Le délai d'action est bref, et 1 heure à 2 heures après l'injection (*) on peut considérer que l'effet commence à être obtenu et il persiste 24 à 48 heures. Toutefois dans certains cas on assiste (voir les courbes, chapitre II) à une lente remontée de la courbe de la R.C., comme s'il fallait procéder à une certaine saturation de l'organisme, après quoi la R.C. se maintient longtemps à la normale. La durée totale du traitement nous semble pouvoir être fixée à une huitaine de jours.

Le contrôle d'efficacité du produit se fera par l'étude de la résistance capillaire et du temps de saignement. Ces deux épreuves nous paraissent particulièrement recommandables par leur simplicité et la possibilité de leur étude en série chez le même malade. Nous insistons sur ce dernier point. On peut certes tirer des conclusions de la simple observation du résultat obtenu par les injections d'épicatéchine, mais si l'on peut en même temps tracer la courbe de R.C. et de T.S. cela vaut infiniment mieux.

B. LES INDICATIONS.

C'est là le point le plus difficile. Tout d'abord il faut bien dire que notre expérience est très loin d'être suffisante pour prétendre à les poser. Mais nous voudrions insister ici sur ce fait que la vitamine P. n'est pas une panacée. Ses indications sont restreintes, il faut apprendre à les reconnaître. On découvre alors que le cadre en est encore fort étendu et on a le bonheur d'obtenir d'heureux résultats.

On nous objectera peut-être qu'il devrait être facile de donner ces indications et que par exemple tout abaissement de la R.C. appelle

(*) CORTELL et DUJARDIN trouvent que sons action est « rapide et de courte durée ». Nous ne pouvons souscrire à cette opinion.

la vitamine P. Nous ferons simplement remarquer que ce serait la une façon excessive de simplifier les choses, et qu'on s'exposerait ainsi à des échecs nullement imputables à l'épicatéchine.

Dans une publication récente, MASCHAS et LAVOLLAY [121] préconisent son emploi dans les œdèmes, les exsudats, l'eczéma, le purpura, les hémorragies viscérales, les hémorroïdes.

L'indication essentielle serait évidemment l'avitaminose P. Mais nous avons vu qu'il est bien difficile d'individualiser celle-ci. Aussi nous semble-t-il que l'indication majeure est représentée par le scorbut au cours duquel l'association acide ascorbique — épicaatéchine nous a permis, dans un cas, d'obtenir un très beau succès.

En dehors du scorbut l'épicatéchine est, croyons-nous, indiquée dans des syndrômes où l'on retrouve des symptômes de la série scorbutique : certains *purpuras* et spécialement pour les auteurs hongrois les *purpuras* non thrombopéniques, certaines *asthénies* (*), certains *œdèmes* et *hydropisies*.

Les ascites cirrhotiques (cf. plus loin tableau récapitulatif) semblent être une bonne indication. Plusieurs auteurs ont signalé les bons effets de produits doués d'activité vitaminique P. dans ces cas. Aucun n'a employé l'épicatéchine. Personnellement nous n'avons pas eu l'occasion de l'essayer dans ces cas.

La vitamine P. pourrait encore être indiquée :

Dans les *chocs*, quelque soit leur nature. Elle agirait en évitant la fuite plasmatique vers le tissu interstitiel et en maintenant la masse circulante. Rappelons en outre son rôle pro-adréalinique.

Dans le *syndrome hémorragique grave des maladies infectieuses*, diphtérie, scarlatine, typhoïde. Toutefois, sauf dans la diphtérie, où nous avons vu les arguments expérimentaux de Lorze [151], nous n'avons encore aucun résultat probant qui démontre l'efficacité de cette thérapeutique.

Dans certaines *dermatoses*. L'eczéma nous paraît être, et avec quelques réserves, une indication. Par contre les échecs complets que nous avons eus dans les érythrodermies nous font faire de sérieuses restrictions sur l'indication de la vitamine P, notamment dans l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse arsenicale. Si l'on compare la courbe VEX... (page 128) à la courbe ZEX... (page 103), on verra que la vitamine P. ne modifie en rien la R.C. dans cette affection. Comme d'autre part nous n'avons remarqué aucune amélioration, notam-

(*) J.-L. PARROT a observé plusieurs malades chez lesquels existaient une asthénie marquée et un abaissement de la résistance capillaire qui furent améliorés par l'épicatéchine (observations non publiées) qui semble posséder une certaine action tonique.

ment sur l'œdème, il est difficile de croire que l'épicatéchine puisse améliorer l'état de ces malades.

Dans les intoxications par CO (FRANKE [57], cf. page 98). L'intoxication par l'arsenic nous paraît une indication moins sérieuse mais il faudrait étudier à fond les *intoxications benzéniques*.

Dans les affections endocriniennes et spécialement thyroïdiennes, notamment le myxoedème (cf. page 111).

Dans les affections oculaires douloureuses avec hypertension du globe; GALLOIS a obtenu un bon résultat dans un cas de glaucome.

Dans tous ces cas l'indication sera plus valable si l'on trouve une résistance capillaire abaissée, un temps de saignement allongé, ou si l'on peut mettre en évidence un accroissement de la perméabilité capillaire.

C. RÉSULTATS.

Nous résumerons dans le tableau ci-dessous les résultats publiés par les différents auteurs et nous-mêmes. Nous y avons inclus ceux que nous publions dans cette thèse et dont les observations sont rapportées plus loin. Nous les signalons par une astérique.

TABLEAU N° 5

Maladies	Nombre de cas	Auteurs	Date	Produit employé	Résultats
Scorbut (grave malgré saturation par vitamine C)	1	DONZELOT, BARDIN GALMICHE, SÉNÉCAL	1945	épicatéchine	<i>guérison</i>
Purpuras non thrombopéniques	?	ARMENTANO BENSATH, BÉRÈS RUSZNYACK et SZENT-GYORGYI	1936	citrine	la R. C. s'élève, mais peu d'action sur évolution de la maladie
Purpuras non thrombopénique	1	JERSILD	1938	citrine	<i>guérison</i>
Purpura non thrombopénique	1	PARROT, LAVOLLAY SEVESTRE, GALMICHE	1944	épicatéchine	<i>guérison</i>
Purpura non thrombopénique	2	GALMICHE*	1945	épicatéchine	<i>guérison</i>
Purpura avec œdème provoqué par l'effort	1	GALMICHE*	1945	épicatéchine	<i>guérison</i>
Hémophilie	1	GALMICHE*	1945	épicatéchine	échec
Cachexie famélique	7	SCARBOROUGH	1939	jus de fruits, préparations vitaminiques P	R. C. s'élève

Maladies	Nombre de cas	Auteurs	Date	Produit employé	Résultats
Néphrite hémorragique	5	LAJOS	1937	citrine	<i>guérison</i>
Néphrite chronique	1	GALMICHE*	1945	épicatéchine	R. C. s'élève, aucune action sur la maladie
Œdème cardiorénal	1	LAEDERICH	1941	citron	échec
Cirrroses ascitiques	4	BINET et TANRET	1941	citron	<i>guérison</i>
Cirrroses ascitiques	3	LAEDERICH	1941	citron	<i>guérison</i>
Cirrroses ascitiques	1	PARIS	1942	citron	<i>guérison</i>
Cirrroses ascitiques	1	CHIRAY, LAVOLLAY et MASCHAS	1942	extrait flavonique d'orange	<i>guérison</i>
Cirrroses ascitiques	1	MASCHAS, LAVOLLAY	1945	extrait flavonique d'orange	<i>guérison</i>
Hémorragie intestinale cryptogénétique	1	MASCHAS, LAVOLLAY	1945	épicatéchine	<i>guérison</i>
Engelures	1	GALMICHE*	1945	épicatéchine	échec
Eczéma	158	SCHABER	1941	citrine	<i>guérison</i>
Eczéma	1	GALMICHE*	1945	épicatéchine	R. C. remonte action défavorable sur l'action de la maladie
Erythrodermie arsenicale	1	GALMICHE*	1945	épicatéchine	échec
Réticulose érythrodermique	1	GALMICHE*	1945	épicatéchine	échec
Glaucome	1	LAVOLLAY, GALLOIS	1945	épicatéchine	<i>guérison</i>
Rhumatisme, goutte	2	OTTO	1942	citrine	amélioration
Polyarthrite	1	ARMENTANO, BENSATH BÉRÈS, RUSZNYACK et SZENT-GYORGYI	1936	citrine	R. C. remonte, aucune action sur l'amélioration de la maladie
Pleurésie	1	id.	1936	citrine	id.
Myxoedème	1	id.	1936	citrine	id.
Péritonite tuberculeuse	1	id.	1936	citrine	id.
Endocardite d'Osler	1	id.	1936	citrine	id.

II. — OBSERVATIONS

Nous réunirons ici les observations résumées des succès et des échecs que nous avons obtenus sur 20 *cas traités par l'épicatéchine*. Ces chiffres n'ont comme nous l'avons dit aucune signification et si nous donnons tous nos échecs, c'est par scrupule et parce qu'ils sont instructifs, tandis que pour les succès nous nous limitons à ceux qui nous paraissent indiscutables.

Les autres cas (9) se répartissent ainsi : 1 néphrite chronique, 2 insuffisances cardiaques, 2 eczéma, 1 scarlatine, 1 purpura rhumatoïde (la R.C. remonta mais l'affection guérit dans les délais habituels), 1 infarctus du myocarde (la R.C. remonta, le malade fut amélioré mais sa famille le retira du service), 1 érythrodermie streptococcique (diagnostic incertain).

A. SUCCÈS

OBSERVATION N°1. — *Scorbut*. — DEL..... (*). Léonie, 75 ans, sans profession, est réduite aux seules ressources de ses titres de rationnement (cartes V : vieillard); de plus elle applique comme règle sévère le principe de ne manger que des aliments très cuits, proscrivant systématiquement toute crudité.

En juin 1943, la malade a été atteinte d'un purpura généralisé, soigné en ville, et qui guérit rapidement sous l'influence de la vitamine C. Deux mois plus tard, toujours fidèle à ses principes diététiques, la malade fait une nouvelle poussée purpurique qui fut également rapidement guérie par l'acide ascorbique. Le 26 juin 1944, brusquement apparaissent de grands frissons et un purpura d'abord péri-buccal puis rapidement généralisé avec hémorragies gingivales et viscérales. L'état s'aggrave malgré l'administration quotidienne pendant 21 jours de 100 mgrs. de « Laroscorbine » par voie intraveineuse. Devant cet échec et son état devant alarmant, la malade accepte d'entrer à l'hôpital.

L'examen montre alors qu'il existe un purpura généralisé dont les pétéchiies extrêmement nombreuses sont associées à des vibisses et des ecchymoses notamment au niveau des jambes, des cuisses,

(*) Publiée à la *Soc. Méd. des Hop. de Paris*, avec E. DONZELOT, P. BARDIN, J. SÉNÉCHAL, janvier 1945.

du thorax, de la face. L'aspect de la cavité buccale est impressionnant : la langue, dont notre photo, quoiqu'assez mauvaise, permet mieux qu'aucune description de se faire une idée, est tuméfiée, déformée par des noyaux noirâtres, gros comme des noisettes. La muqueuse vineuse par endroit, verdâtre en d'autres, présente des solutions de continuité. Sur les lèvres, la face interne des joues, il existe des ulcérations, des végétations indurées et ulcérées présentant les mêmes fons cadavériques. Le tout saigne spontanément, la bouche est ouverte, la langue procidente, il s'en écoule une sanie sanguinolente et l'haleine fétide rappelle celle du sang macéré (cf. photographie, p. 132).

Des hémorragies existent au niveau des viscères : hématies dans les urines, hémorragies rétinienne dont l'existence était soupçonnée par une baisse récente et importante de l'acuité visuelle et que M. VOISIN constata à l'examen du fond d'œil.

D'autre part l'anorexie est marquée, la pâleur est soulignée d'un certain degré d'ictère, l'asthénie confine la malade au lit. Il n'y a pas de fièvre.

Nous avons pu pratiquer grâce à M. ESCALLE quelques examens de laboratoire. Le temps de saignement est de 14 minutes, le temps de coagulation de 5 minutes, pas de rétraction du caillot; le signe du lacet fortement positif. Il existe une anémie légère à 3.000.000 de globules rouges. Les globules blancs sont au nombre de 4.200, leur formule est sensiblement normale. Les plaquettes à 39.800. La ponction sternale montre une moëlle normale et active. Malheureusement nous n'avons pu à aucun moment mesurer sa résistance capillaire, l'appareil avait été prêté à un ami de province qui ne put nous le rendre à temps en raison des circonstances.

Pendant 3 jours, l'administration de doses massives de vitamine C est instituée par voie intra-veineuse et sous-cutanée; elle n'amène aucune amélioration. Ceci ne nous surprend pas, la malade en raison du traitement reçu en ville était saturée d'acide ascorbique et ses urines en contenaient, à l'entrée dans le service, 88 mgrs. au litre.

Deux petites transfusions restent sans effet. Le troisième jour au soir la malade reçoit quelques fragments de zeste de citron (médication qui ne put être renouvelée). Le 4^e jour nous pûmes lui administrer une dose de 12 mgrs. d'épicatéchine par voie veineuse. Nous continuons cette thérapeutique les jours suivants (12 mgrs. le 4^e jour, 8 mgrs. les 5^e et 6^e jours; toujours par voie veineuse).

Dès l'application de ce traitement l'amélioration est extrêmement rapide, spectaculaire et en quelques jours aboutit à la guérison.

Le temps de saignement est de 5, puis de 3 minutes, les plaquettes sont à 180.000, le signe du lacet est négatif. Le temps de coagulation est de 4 et 6 minutes (2 épreuves). La diurèse s'élève, il n'y a plus d'hématies dans les urines. La rétractilité du caillot est plus longue à réapparaître. Cliniquement la cavité buccale est nettoyée en 24 heures, l'asthénie diminue, l'appétit revient; la malade retrouve sa vivacité d'esprit. Seuls persistent quelques troubles de la vue.

15 jours après son entrée, 11 jours après le début du traitement par l'épicatéchine, elle sort, valide, de l'hôpital, décidée cette fois à élargir son régime alimentaire.

Cette observation rappelle par certains points celle d'H. BENARD que nous avons déjà signalée et qui se termina par la mort. Nous croyons qu'il s'agissait là d'une avitaminose P. pure, puisque la carence en C. était compensée. C'est sans doute là la raison du succès que nous avons obtenu.

OBSERVATION N° 2. — *Purpura*. — Gra... (*). Antoine, 65 ans chauffeur de voitures. Le malade entre à l'hôpital le 23.11.1943 pour une asthénie extrême et un purpura des membres inférieurs. Il existe depuis plusieurs années une dyspnée d'effort qu'on explique par un bloc de branche à l'électrocardiogramme. Il n'y a rien à signaler dans tout l'examen somatique sauf un très léger oedème des chevilles.

Les examens complémentaires montrent que la tension artérielle est à 15—10, que la formule sanguine et l'urémie sont normales. Les plaquettes sont au nombre de 250.000, le temps de saignement varie de 5 minutes 30 à 11 minutes, le temps de coagulation est de 12 minutes avec irrétractilité du caillot. Il existe un purpura viscéral: hématies dans les urines, légère rectorrhagie et la rectoscopie montre une fragilité muqueuse généralisée. Le fond d'œil est normal, de même le myélogramme; l'histaminémie est élevée, 240 γ . au litre (J.L. PARROT). Le taux de prothrombine est à 100 p. cent (méthode de MEUNIER). La résistance capillaire est de 8 cm. de Hg.

Soumis à l'épicatéchine, voici la courbe qu'on obtient (fig. 12). Après une ascension rapide la courbe s'infléchit, puis remonte, elle conservera des oscillations assez importantes, mais la R.C. ne retombera au-dessous de 10 cm. que le 25 avril, soit 2 mois et demi plus tard, alors que les injections de vitamines P. furent supprimées le 29 février.

(*) Publiée à la Soc. de Biologie, avec J.-L. PARROT, J. LAVOLLAY et J. SEVESTRE (1944).

Le malade se sent bien, circule dans l'hôpital, l'asthénie a disparu, de même que l'œdème, l'essoufflement et le purpura. A ce moment là nous n'avons pas suivi les variations de son temps de saignement. Une épreuve de LANDIS, faite avec la première technique de LAVOLLAY, ne nous a pas donné de résultats interprétables.

Au bout de 2 mois et demi les signes d'asthénie et d'essoufflement reparaissent, la R.C. est redevenue basse, mais nous avons alors perdu le malade de vue.

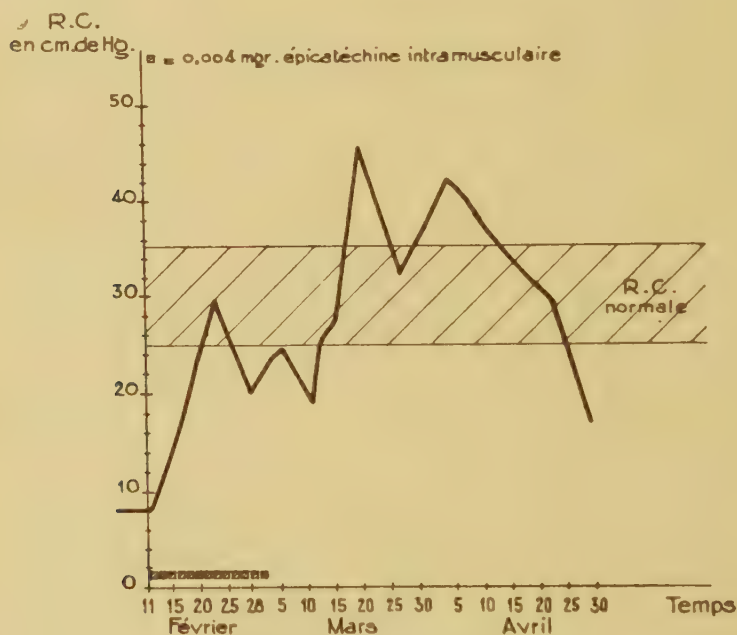


Figure n°12 GRA....Purpura

Élévation de la résistance capillaire sous l'influence de l'épicatéchine qui, malgré des variations spontanées importantes, se maintient longtemps normale après la fin du traitement.

Il s'agit là d'un purpura subaigu non thrombopénique, à R.C. abaissée et d'étiologie inconnue. C'est là, selon SZENT-GYÖRGYI, l'indication typique de la vitamine P. En outre cette observation est la première où l'épicatéchine fut utilisée dans un but thérapeutique.

OBSERVATION N°3. — Purpura. — Bos..... 53 ans, infirmière, a fait déjà plusieurs poussées de purpura avec chaque fois une asthénie considérable l'obligeant à interrompre son service.

Nous la voyons le 1.6.44 au déclin d'une poussée de purpura, l'asthénie persiste.

L'examen somatique complet ne trouve rien d'anormal, le signe du lacet est négatif, le temps de saignement de 3 minutes 30, le temps de coagulation de 6 min. La formule sanguine est normale, 420.000 plaquettes.

La résistance capillaire varie de 8 cm. à 14 cm. Dix injections (1 chaque jour) sous-cutanées de 0,004 mgr. d'épicatéchine font remonter la R.C. à 50 cm., l'ascension continue après cessation et

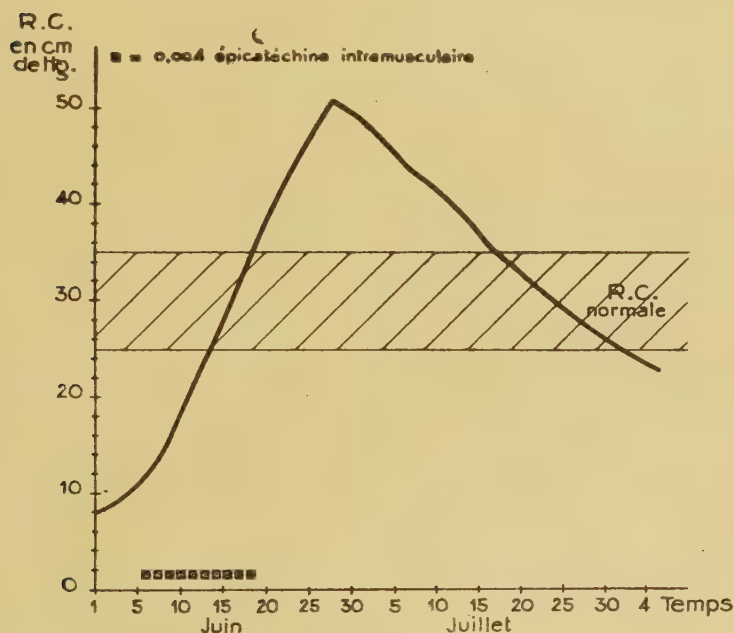


Figure n:13 BOS.... Purpura

Élévation de la résistance capillaire sous l'influence de l'épicatéchine.

celle-ci sera encore à 21 cm. le 8 août, c'est-à-dire plus de 2 mois plus tard. L'amélioration fonctionnelle est considérable. Toute fatigue a disparu et elle reprend son service. Voici sa courbe de R.C. (fig. 13).

OBSERVATION N° 4. — *Purpura*. — Mic..., 42 ans, surveillante, se

plaint de fatigue, de purpura des 2 membres inférieurs. Une poussée de purpura avait déjà eu lieu un an plus tôt. Signe du lacet négatif, temps de saignement 2 minutes 30, temps de coagulation 8 min. Rien d'autre à signaler à l'examen. La R.C. différente d'un côté à l'autre, est de 14 cm à droite, de 27 cm à gauche. Elle reçoit 10 injections de 0,004 mgr. d'épicatéchine, au rythme d'une injection chaque jour. La R.C. remonte, la malade reprend son service, une deuxième

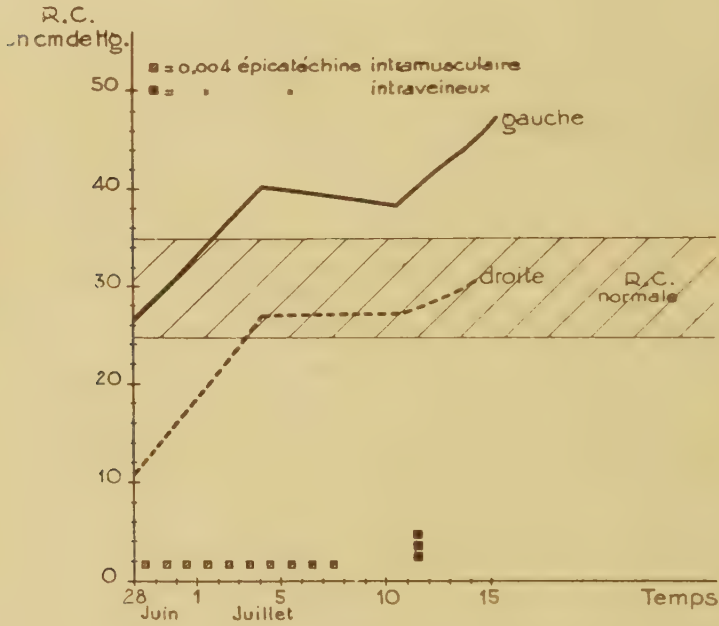


Figure n°14 MIC Purpura .

Influence de l'épicatéchine sur la résistance capillaire
Noter la différence entre les cotés droit et gauche

me poussée de purpura survient, l'asthénie est marquée. La R.C. ne redescend pas, on fait une injection de 12 mgr. d'épicatéchine intra veineuse. Le purpura disparaît, la malade prend son congé annuel. La figure 14 montre l'évolution de la résistance capillaire.

OBSERVATION N° 5. — *Purpura avec œdème localisé aux membres inférieurs et provoqué par l'effort.* — BRU... Paulette, 25 ans. L'effort physique, tel que la station debout prolongée, la marche, le port de charges lourdes provoquent chez cette jeune fille l'appari-

tion au niveau des deux jambes de placards œdémateux et purpuriques, disparaissant en 48 heures par le repos. Nous examinons la malade alors qu'elle est au lit depuis quelques jours. La R.C. est à 8 cm, le temps de saignement à 3 minutes 30 sec., le temps de coagulation à 16 minutes, le signe du lacet est négatif. Après 2 heures d'exercice la résistance capillaire est à 5 cm. les placards purpuriques habituels sont apparus. On fait chaque jour pendant trois jours une injection intramusculaire de 12 mgr. d'épicatéchine. La résistance capillaire atteint alors 26 cm, le temps de saignement et le temps de coagulation n'ont pas varié. On fait encore 2 injections de 12 mgr. d'épicatéchine chacune. On recommence alors l'épreuve de l'exercice musculaire dans les mêmes conditions. Aucun œdème, aucun purpura n'apparaissent; la R.C. après l'exercice est de 25 cm. La malade repart pour la province et ne nous donne aucune nouvelle.

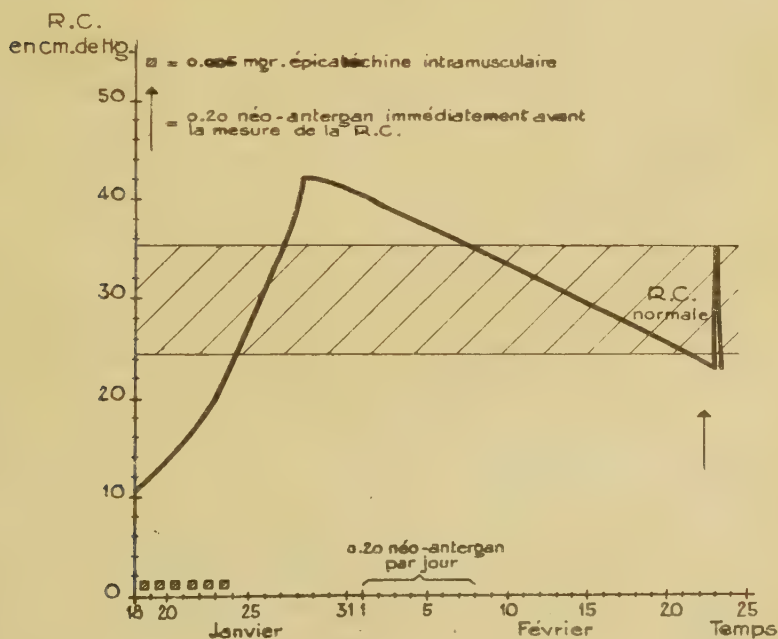


Figure n:15 RAT....Eczéma

L'épicatéchine relève la résistance capillaire
l'antergan n'a qu'une action très transitoire sur la R.C.

Il est vraisemblable que dans ce cas il y avait des troubles de la perméabilité capillaire. Nous n'en avons pas la preuve.

B' ÉCHECS

OBSERVATION N° 6. — *Eczéma*. — RAT... René, 42 ans. Alternances d'asthme et d'eczéma, l'examen général ne révèle rien de particulier. Le temps de saignement est de 5 minutes. La R.C. est de 11 cm; 6 injections d'épicatéchine (0,004 mgr. chacune) la font remonter à 43 cm, mais apparaît une très grande poussée d'eczéma et on suspend les injections. La R.C. redescend lentement. L'eczéma continue à

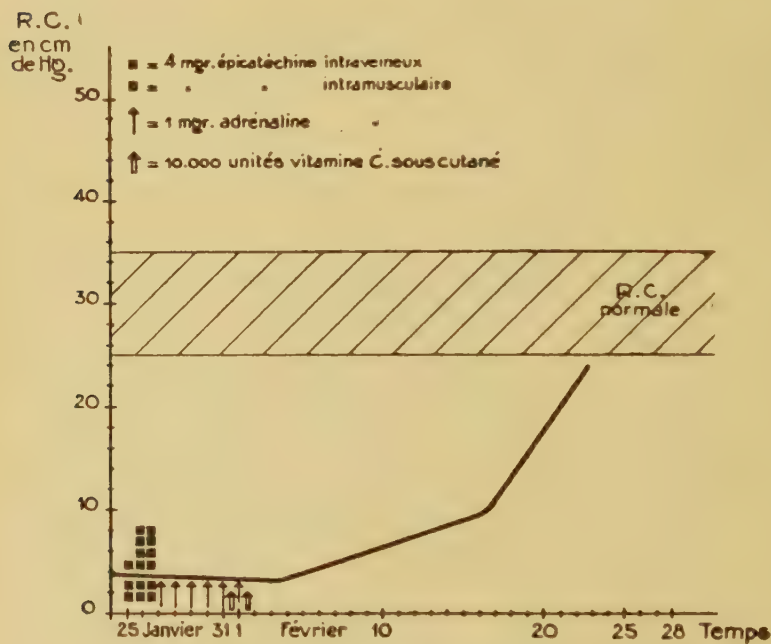


Figure n°16 VEY.... Erythrodermie arsenicale

L'épicatéchine ne relève pas la résistance capillaire, non plus que l'adrénaline ou la vitamine C ; Celle-ci ne revient à sa valeur normale qu'avec la guérison. (comparer à figure n°11)

évoluer. On remarquera sur la courbe (fig. 15) un clocher aigu dû à l'absorption par voie orale de 0 g.20 de « néo-antergan ». Le malade va beaucoup mieux sous l'effet de la crème de DALIBOUR. On fait une nouvelle injection de 0 gr.008 d'épicatéchine qui déclenche une deuxième poussée d'eczéma généralisé. C'est là le seul incident que

nous avons observé depuis que nous employons l'épicatéchine en clinique.

OBSERVATION N° 7. — *Erythrodermie vésiculo-œdémateuse*. — VEY... 47 ans. L'affection a commencé après la 3^e injection de novarsénobenzol (0,60). L'œdème est considérable, il n'y a pas encore d'infection cutanée. Aucun autre traitement n'a été fait qu'une seule injection intraveineuse d'hyposulfite de soude.

La diurèse est de 200 cc, la formule sanguine normale, le temps de saignement de 2 minutes 30.

Il reçoit 12 mgr. d'épicatéchine par voie veineuse, le lendemain et le surlendemain on refait la même injection et on y ajoute 12 mgr. par voie intramusculaire, ce qui fait en 3 jours une dose de 60 mgr. d'épicatéchine. La R.C. initialement inférieure à 5 cm de

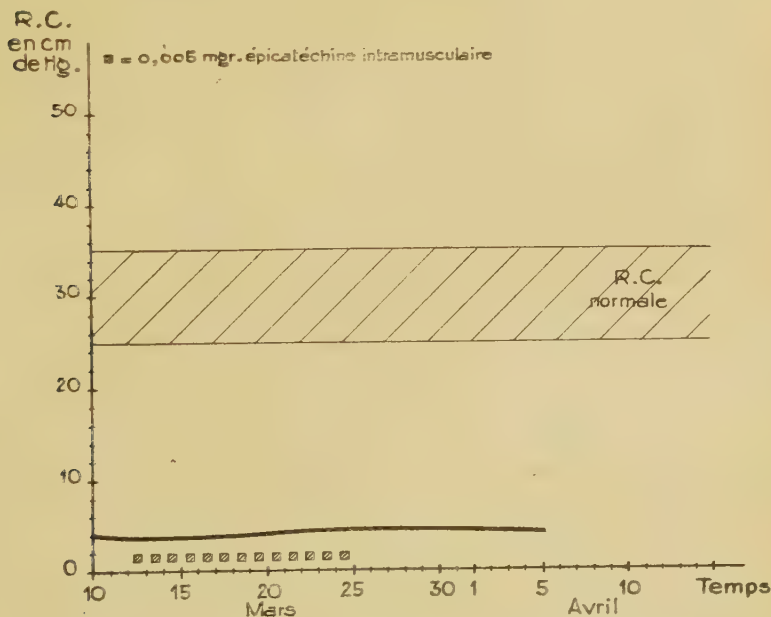


Figure n:17 DUC...Erythrodermie réticulo-endothéliale
L'épicatéchine ne fait pas remonter la résistance capillaire

meure inchangée (fig. 16) et présente une courbe calquée sur celle de ZEN... qu'on a vue page 103 fig. 11, et qui ne reçut par d'épicatéchine.

Il est vraisemblable que dans l'érythrodermie l'état de la peau explique l'abaissement de la résistance capillaire. Il faudrait rechercher s'il existe dans ces cas des troubles de la perméabilité capillaire.

OBSERVATION N° 8. — *Réticulose histiocyttaire érythrodermique*. — DUC... Louise, 71 ans. Se présente comme une érythrodermique. La peau est uniformément rouge et infiltrée sur tout le corps. Il n'y a rien à signaler à l'examen général; le sang, la moëlle osseuse sont normaux. Ni adénopathie, ni splénomégalie. La biopsie (Dr. BOLGERT) permet au Professeur SEZARY de porter le diagnostic de réticulose cutanée. La R.C. est inférieure à 5 cm. On commence un traitement par l'épicatéchine. On ne constate pas d'amélioration clinique. Voici la courbe de la R.C. (fig. 17), elle reste parfaitement horizontale.

OBSERVATION N° 9. — *Hémophilie*. — ELO... Pierre, 8 ans, 22 kgs. Hémophile avec hémarthrose du genou droit. Signe du lacet négatif. Résistance capillaire 10 cm. Reçoit 8 injections de 0,gr.004 d'épicatéchine. Aucune élévation de la R.C. Aucune amélioration clinique (fig. 18).

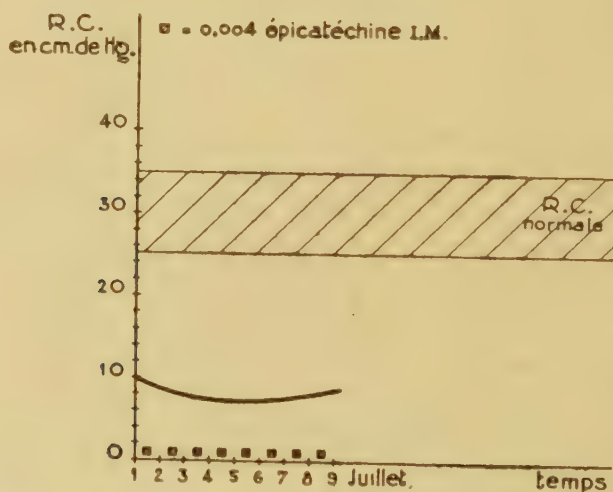


Figure n° 18 ELO... Hémophilie
L'épicatéchine ne relève pas la résistance capillaire.

OBSERVATION N° 10. — *Néphrite chronique*. — HEB... Denise, 15 ans. Albuminurie importante, avec cylindrurie, œdème des membres inférieurs remontant à plusieurs années (depuis une diphtérie, dit

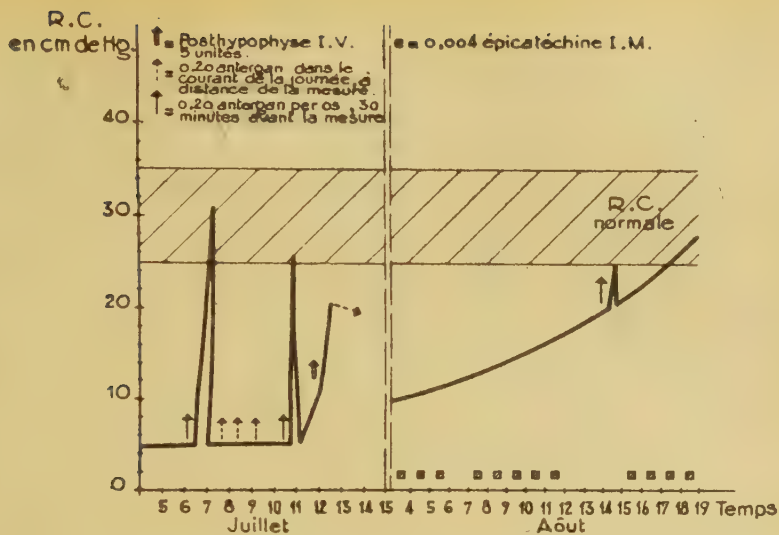


Figure n: 19 HEB....néphrite chronique

Actions de l'antergan, de la posthypophyse, et de l'épicatechine sur la résistance capillaire.

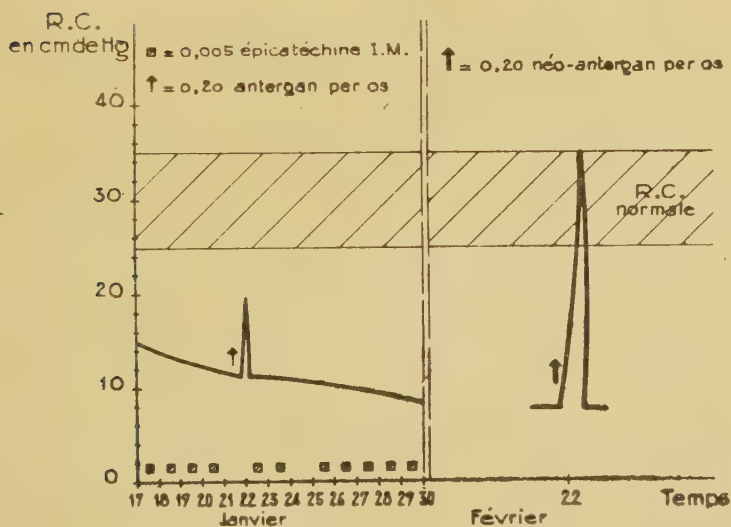


Figure n: 20 CAP...Engelures

Action de l'antergan et du néo-antergan, inaction de l'épicatechine sur la résistance capillaire

le père). Tous les traitements essayés sont demeurés inefficaces. L'épicatéchine fait remonter la R.C. mais ne modifie en rien l'état de la malade. La courbe est très accidentée. Les clochers sont dûs (3) à l'antergan et (1) à la post-hypophyse. Dans l'ensemble elle remonte sous l'influence de l'épicatéchine (fig. 19).

OBSERVATION N° 11. — *Engelures*. — CAP... Aline, 17 ans. La malade a des engelures multiples aux 4 membres. La R.C. est de 15 cm, le temps de saignement à 5 min.30. L'épicatéchine ne fait pas remonter la R.C. (fig. 20), elle raccourcit le T.S. (2 min.30). Les engelures ne s'améliorent pas (guérison en trois semaines d'hospitalisation).



CONCLUSIONS

1°) — LA RÉSISTANCE DES VAISSEaux CAPILLAIRES nous paraît être une notion intéressante; elle est facile à mesurer. La méthode de BORBELY, la plus généralement employée, est simple et suffisamment précise. La R.C. oscille chez le sujet normal entre 25 et 35 cm de Hg. (dépression minima nécessaire pour provoquer la rupture des capillaires). C'est une notion qui mérite d'être introduite en clinique et demande à être étudiée sur une grande échelle.

Son mécanisme régulateur est discuté.

Régulation interne: Il est démontré pharmacologiquement que l'adrénaline augmente la résistance capillaire, inversement, l'histamine la diminue (étude pharmacologique, FRANKE), et le fait que les antagonistes de l'histamine l'augmentent rend probable son intervention physiologique. Enfin, pour UNGAR il y aurait une régulation hormonale complexe (hypophyse antérieure $\Rightarrow$ cortisurrénale $\Rightarrow$ rate).

Régulation externe: La vitamine P augmente la résistance des vaisseaux capillaires.

2°) — LA PERMÉABILITÉ CAPILLAIRE est un facteur très important de la filtration capillaire. Malheureusement l'étude en est difficile et ne saurait entrer dans la pratique courante. Nous avons essayé d'établir une méthode qui échappe aux critiques qu'encourent celles qui ont été proposées jusqu'à présent.

3°) — EN PATHOLOGIE.

a. *Les troubles de la résistance capillaire* sont fréquents. Le plus souvent elle est abaissée et même fortement abaissée: scorbut, certains purpuras; parmi les maladies infectieuses: la diphtérie, la scarlatine, la dothiéntérie; certaines insuffisances cardiaques; parmi les dermatoses: les érythrodermies, l'eczéma.

Plus rarement elle est élevée comme nous l'avons constaté chez des sujets ictériques, athéromateux, rhumatisants.

Enfin, elle reste parfois inchangée comme par exemple dans l'anémie de Biermer.

b. *Les troubles de la perméabilité capillaire* sont beaucoup moins

bien connus, et nous manquons de documents à leur égard. Elle serait abaissée dans certaines affections hydropigènes (cirrhoses).

4°) — LA VITAMINE P.

Depuis longtemps on considérait comme nécessaire dans le scorbut l'intervention d'une autre vitamine que la vitamine C. En 1936, SZENT-GYÖRGYI a pensé que ce second facteur, qu'il a appelé vitamine de perméabilité, était un dérivé flavonique. Depuis 1940 J. LAVOLLAY, puis J.L. PARROT et J. LAVOLLAY, après avoir étudié successivement de nombreux dérivés flavoniques et des corps voisins in vitro et in vivo, ont montré que l'épicatéchine, épimère de la d-catéchine isolée par FREUDENBERG en 1923, possédait une très haute activité vitaminique P. C'est ce corps que nous avons étudié.

L'épicatéchine élève la résistance capillaire, diminue la perméabilité capillaire (résultats non publiés), inhibe l'autoxydation de l'adrénaline in vitro, et prolonge son action in vivo, raccourcit le temps de saignement (ce qui est une nouvelle propriété de la vitamine P).

L'AVITAMINOSE P est difficile à observer à l'état pur, elle est pratiquement irréalisable sur l'animal. Chez l'homme son existence nous semble indiscutable. Elle demande pour apparaître une carence de longue durée. Elle a les mêmes signes cliniques que l'avitaminose C, mais il semble que dans les scorbuts où les deux carences C et P sont réalisées, l'abaissement de la résistance capillaire, l'allongement du temps de saignement témoignent en faveur de l'avitaminose P.

5°) — Quoiqu'il en soit, nous avons vu que l'épicatéchine se montre un agent thérapeutique efficace. Les critères qui permettent de suivre son action seront l'étude de la résistance capillaire, celle du temps de saignement et celle de la perméabilité capillaire.

Vu :

Le Professeur Président de Thèse,

E. DONZELOT

Vu :

Le Doyen de la Faculté,

A. BAUDOIN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie,

G. ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

1. ABELL et AYLWARD. — Effect of the Reynal's spreading factor upon mammalian blood capillary permeability. (*Anat. Rec.*, 1941, **79**, suppl. 2, pp. 1-2).
2. ACHARD (Ch.). — Le partage du liquide entre les milieux vitaux. (*La Semaine Médicale*, 1907, p. 325).
3. ACHARD (Ch.). — L'œdème brithique, 1 vol. 220 p., G. DOIN, Paris 1929.
4. ACHARD (Ch.). — Le système lacunaire, in traité de Physiologie de G. H. ROGER et L. BINET (Masson, Paris, 1932, t. 7, pp. 351-450).
5. ADANT (M.). — L'action de l'acide ascorbique sur la resistance vasculaire. Influence de la voie d'administration. (*Revue belge Sc. Med.*, 1938, **10**, 126-133).
6. ARMENTANO (Von L.), BENSATH (A.), BERES (T.), RUSZNYACK, und SZENT-GYÖRGY (A.). — Über den Einfluss von Substanzen der Flavongruppe auf die Permeabilität der Kapillären. Vitamin P. (*Deutsche Med. Woch.*, 1936, **62**, p. 1325-1328).
7. ARMENTANO (Von L.). — Effect of cevitaminacid on capillary resistance (*Orvosi Hetilap.*, 1937, **80**, 383-386).
8. ARMENTANO (Von L.) and others. — Influence of substances of flavone group on permeability of capillaries. Vitamin P. (*Orvosi Hetilap.*, 1937, **80**, 935-938).
9. ARMENTANO (Von L.), HATZ (E. B.), RUSZNYAK (I.). — Die Ausscheidung der Flavone in Harn. (*Klin. Woch.*, 1938, **17**, 739-741).
10. ARMENTANO (Von L.). — Die Wirkung der Flavonfarbstoffe auf den Blutdruck. (*Zeitschr. Ges. exp. Méd.*, 1938, **102**, 219-222).
11. ARNAUD (P.). — Contribution à l'étude de la diffusion dans le tissu conjonctif des particules colorées ou virulentes. (Thèse Paris, 1944, Jouve édit., 1 vol., in-8°, 110 pages, 2 pl.).
12. AZERAD (E.). — Quelques données sur la pathogénie des œdèmes. Hydrophilie tissulaire. Phénomène d'imbibition expérimentale. (Thèse médecin, Paris, 1927, 123 pages).
13. BACHET (M.). — De la pathogénie des œdèmes de dénutrition. (*Le Bull. médical*, 1945, n° 1, 1^{er} mars, 1-6).
14. BARBARO-FORLEO (G.). — Il ponfo giallo da istamina negli satti itterici. Valore semeiologico e meccanismo di formazione. (*Il policlinico (sez. medica)*, t. 1, n° 4, 247-272, 1933).
15. BEZSSONOFF (N.). — L'effet antiscorbutique est-il dû à deux substances différentes. (*Bull. Soc. chim. Biol.*, 1927, **9**, 568).
16. BINET (L.), TANRET (P.). — Action du citron sur le syndrome ascitique des cirrhotiques. *Bull. et Mém. Soc. Med. Hop. Paris*, 57^e année, 1941, n° 1 et 2, pp. 832-834.
17. BLANCHARD (G.). — De quelques applications cliniques de la méthode pléthysmographique. Etude de la réplétion veineuse par un procédé indirect. (Thèse Méd., Montpellier, 1929, 47 p.).
18. BORBELY (F. von). — Über die Blutungsbereitschaft der Haut. (*Munch. Med. Woch.*, 1930, an. 77, pp. 886-888).
19. BOURNE (G.-H.). — Vitamin P. deficiency in guinea pigs. (*Nature*, Lond., 1945, **162**, pp. 659-660).
20. BULLO (E.). — Influenza delle radiazioni Röntgen e gamma sulla fragilità e sulla permeabilità capillare. (*Soc. ital. Radiobiol.*, 1940, **7**, pp. 141-153).
21. CACHERA (R.) et BARBIER (P.). — Répartition et migration de l'eau dans l'organisme. (*La Presse Médicale*, 1942, p. 241).
22. CACHERA (R.) et BARBIER (P.). — La répartition de l'eau dans l'organisme au cours des œdèmes de dénutrition. (*Paris Médical*, 1943, **33**, 341-344).
23. CARA (M.). — Technique et physiologie de l'aspiration médicale. (Thèse Méd., Paris, 1944 (dactylographiée)).
24. CARA (M.). — Une méthode d'investigation de l'état des capillaires ; l'effet ventouse. (*Soc. Biol.*, 10-2-1945).

25. CHABANIER (H.), et LOBO-ONELL (C.). — Sur le mécanisme de la transsudation anormale que l'on observe au cours de l'œdème. *La Presse Médicale*, 1945, p. 151.
26. CHEVALLIER (P.). — Classification des purpuras. (*Revue belge des Sc. Méd.*, 1938, **10**, pp. 113-125).
27. CHEVALLIER (P.). — Les variations du temps de saignement chez les sujets normaux. (*Société Hématologie*, 15-6-1944).
28. CHEVALLIER (P.), STIEFFEL (J.). — La mesure de l'équilibre histhydrique par l'intradermo-réaction à l'eau chlorurée sodique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1925, pp. 1231).
29. CHIRAY (M.), LAVOLLAY (J.), MASCHAS (H.). — Un essai thérapeutique de l'extrait flavonique des écorces d'oranges dans un cas de cirrhose éthylique avec purpura. (*La Revue du Foie*, 1942, **1**, 53).
30. CLERC (A.), FARIS (R.). — Action diurétique de la digitoflavone. *C. R. Soc. Biol.*, 1940, **133**, p. 46).
31. CLURE (C. A. Mac), ALDRICH (W. B.). — Time required for disappearance of intradermally injected salt solution. Preliminary report of observations with special reference to cases of edema. (*J. A. M. A.*, Chicago, 1923, **81**, p. 293).
32. CORTEEL (A.), DUJARDIN (P.). — Action de l'épicatéchine sur la résistance capillaire et la tension artérielle contrôlée par une méthode personnelle. (*Ann. de Biol. Clin.*, 1944, **8**).
33. DALLDORFF (G.). — Sensitive test for subclinical scurvy in man. (*Ann. J. Dis. Childr.*, 1933, **46**, pp. 794-802).
34. DANIELLI (J. F.). — Capillary permeability and œdema in the perfused Frog. (*Journ. of Physiol.*, 1940, **98**, pp. 109-129).
35. DAUTREBANDE (L.), DAVIES (H. W.), MEAKINS (J.). — The influence of circulatory changes on the gaseous exchanges of the blood. III. An experimental study of circulatory stasis. (*Heart*, 1923, **10**, pp. 133-152).
36. DEMOOR (J.). — Physiologie des capillaires, in *Traité de Physiologie de ROGER (G. H.) et BINET (L.)*. (Masson, 1932, t. VI, pp. 527-589).
37. DEROUAUX (G.). — Etude expérimentale de l'action hémostatique de l'adrénochrome. (*C. R. Soc. Biol.*, 1939, **131**, p. 830).
38. DESTELLE. — Le sérum gommé. Son emploi dans le traitement des hémorragies graves. (Thèse Méd. Bordeaux, 1922, 1 vol. in-8°, 63 p.).
39. DIECKOFF (G.). — Über Störungen des Mineralstoffwechsels und der Capillapermeabilität bei schweren Infektions-Krankheiten bzw., experimenteller Diphtherie und Dysenterie Intoxikation. (*Klin. Woch.*, 1943, **22-23**, pp. 378-383).
40. DOGLOTTI et TAGLIONE. — Etude de la perméabilité des capillaires de l'homme par l'étude de la concentration du glucose dans le sang prélevé à la veine du coude après injection de glucose dans l'artère humérale. (*Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1934, **9**, pp. 859-861).
41. DONZELOT (E.), BARRON (P.), GAMBICH (P.), SENEAL (J.). — Scurbut et Vitamine P. (*Soc. Méd. Hop. Paris*, 19-1-1943 (à paraître)).
42. DREYFUS (G.), LAMOTTE (M.). — Un nouvel essai d'exploration biologique, l'analyse chimique du liquide de phlyctène obtenue par l'application d'un vésicatoire. Le glucose de phlyctène : constante physiologique. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris*, 1937, **30**, pp. 1366-1370).
43. DRURY (A. N.), JONES (N. W.). — Observations upon the rate at which œdema forms when the veins of the human limb are congested. (*Heart*, 1927, **XIV**, p. 55).
44. DUBOIS (Ch.). — Sur le ralentissement initial du cours de la lymphe à la suite d'injections salines hypertoniques. (*C. R. Soc. Biol.*, 1906, **58**, p. 566).
45. DURAND (A.). — Pathogénie des hémioedèmes chez les hémiplegiques. (Thèse Méd. Montpellier, 1910, 59 pages).
46. DURAN-REYNALS (F.). — A general permeability increasing effect of a factor

- from mammalian testicle on blood capillaries. (*Yale J. Biol. and Med.*, 1939, **11**, pp. 601-612).
47. EGERTON-ELLIOTT (R. H.). — The suction test for capillary resistance in thrombocytopenic purpura. (*Ann. J. M. Assoc.*, 1938, **110**, pp. 1177-1179).
 48. ELMBY (A.); WARBURG (E.). — Inadequacy of synthelic cevitaminacid as antiscorbutic agent. (*Ugesk. f. Laeger*, 1937, **99**, pp. 1141-1143).
 49. EPPINGER (H.). — Zur Pathologie der Kreislaufcorrelation. III. Störung der Capillarkreisläufe bei Insuffizienz des Herzen, p. 1346 ; in BETHE, BERGMANN, EMBDEN, ELLINGER, Handbuch des normal und pathol. Physiol. (Berlin, 1931, **16**, 2^e moitié).
 50. EPPINGER (H.), KAUNITZ (H.), POPPER (H.). — Die Seröse Entzündung. XIV, Wege zur Analyse der Serösen ent. bei Menschen. (*Wien, Springer*, 1933, 298 p., 124 fig.).
 51. EULER (H. Von), MALMBERG (M.). — Einfluss der Eingaben von Ascorbinsäure und Vitamin P (Citrin) auf den Gehalt des Meerschweinchenblutes an vitalfärbaren Erythrocyten (*Zeitsch. f. physiol. Chem.*, 1937, **249**, pp. 85-92).
 52. FAURE-BEAULIEU (M.), CAHEN (R.), FELD (M.). — Le traitement des syndrômes hémorragiques par la vitamine C. (*Le Monde médical*, 1938, p. 931).
 53. FIESSINGER (N.), et GOTHÉ (S.). — L'anémie plasmatique expérimentale. (*Le Sang*, 1934, **8**, p. 27).
 54. FIESSINGER, OLIVIER, SANDOR. — Cités d'après VARAY, **183**, p. 79.
 55. FIESSINGER (N.), et TREMOIÈRES (L.). — Etude comparée des protides sériques et des échanges chloruro-sodiques au cours de deux œdèmes de carence. (*Soc. Med. Hop. Paris*, 22-1-43 ; in *la Presse Médicale*, 1943, n° 5, p. 53).
 56. FRANKE (H.). — Untersuchungen über die Capillärwandichte des Menschen in gesunden und kranken Tagen (20 figures). (*Zeitsch. f. klin. Med.*, 1943, **142** (2 et 3, pp. 316-406). (Contient une importante bibliographie).
 57. FRANKE (H.). — Die Wirkung von Vitamin C, Vitamin P, und Fruchtsaftkuren auf die Capillärresistenz bei verschiedenen Erkrankungen, (*Zeitschr. f. klin. Med.*, 1940, **135**, pp. 283-315).
 58. GATTO (I.), SERRA (I.). — Das Verhalten der Ferspiration-Insensibilis und der Quaddelzeit bei normalen Kindern nach Verabreichung von Vitamin B₁, B₂ (lactoflavin) und C. (*Klin. Woch.*, 1940, **XIX**, pp. 560-562).
 59. GELLHORN (E.), REGNIER (J.). — La perméabilité en physiologie et en pathologie générale. (Masson, 1936, 1 vol. in-8°, 928 pages). (Contient une importante bibliographie).
 60. GIDE (M.). — Contribution à l'étude de la pathogénie nerveuse du purpura. (Thèse méd. Bordeaux, 1935, 62 p.).
 61. GÖTHLIN (G. F.). — A method of establishing the vitamin C standard and requirements of physically healthy individuals by testing the strength of their cutaneous capillaries. (*Scand. Arch. für Physiologie*, 1931, **61**, pp. 225-268).
 62. GOVAERTS (P.). — Influence du rapport albumine-globuline, sur la pression osmotique des protéines du sérum. (*C. R. Soc. Biol.*, 1925, **93**, p. 441).
 63. GOVAERTS (P.). — Physiopathologie des œdèmes. Rapport au Congrès français de Médecine, XIX^e session. (Paris, Masson, 1927, pp. 61-121).
 64. GOVAERTS (P.). — Le fonctionnement du rein malade. (Paris, Masson, 1936, 214 p.).
 65. GOUNELLE (H.), MARCHE (J.) et BACHET (M.). — Etude critique du rôle joué par les protides du sang dans l'œdème de dénutrition. (*Bull. et Mem. Soc. Méd. Hop. Paris*, 1942, **23-24**, pp. 321-325).
 66. GRIGAUT (A.), DEJACE (J.). — Le cycle des matières grasses dans l'organisme. (*C. R. Soc. Biol.*, 1925, **95**, p. 586).
 67. HARMER (I. M.) and HARRIS (K. E.). — Observations on the vascular reactions in man in response to histamine. (*Heart*, 1926, **13**, pp. 381-394).

68. HEGHT (A. F.). — Experimentelle-klinische Untersuchungen über Hautblutungen in Kindesalter. (*Jarbuch. f. Kinderheilk.*, 1907, **65**, pp. 113-131).
69. HERMANN (H.). — Le tonus vaso-moteur périphérique. XIII^e réunion de l'Association des Physiologistes. (Marseille, 1939. Rapports, pp. 71-182).
70. HESS (A. F.). — The involvement of the blood, and bloodvessels in infantile scurvy. (*Proc. Soc. exper. Biol. and Med.*, N. Y., 1913-1914, **XI**, pp. 130-132).
71. HIRSCH (E.). — Halbseitenerscheinungen des Kapillärbaldes bei einer Epilepsie. (*Mediz. Klin.*, 1925, **21**, n° 2, pp. 50-52).
72. HOFF (F.), LEUWER (W.). — Experimentelle Untersuchungen über die Permeabilität der Capillären des Menschen. (*Zeitsch. f. Deutsche Ges. exp. Med.*, 1926, **51**, pp. 1-14).
73. HUSZACK (S.). — Über das Schicksal parenteral eingeleiteter Citrinlösung in Tierkörper. (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1937, **249**, pp. 214-216).
74. JACOBS (M. H.). — Fermeability. (*Ann. Rev. Physiol.*, 1939, **1**, pp. 1-20).
75. JAVILLIER (M.). — La notion de vitamine P. (*Arch. Hospit.*, 1944, **21-22**, pp. 329-337).
76. JAVILLIER (M.). — La chimie des êtres vivants. (Presses Universitaires de France. « Que sais-je ? », n° 163, 1944, 1 vol., 128 pages).
77. JENEY (A. von) und CZIMMER (A.). — Die Wirkung des Quercitrins und Quercetins auf ungeschädigtes und vergiftetes Froschherz. (*Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, 1937, **183**, pp. 571-586).
78. JENEY (A. von), MEHES (J.), CZIMMER (A.), und SOKORAY (L.). — Die Wirkung des Flavonfarbstoffe auf das isolierte Herz den Blutnuch und das periphere Gefasssystem von Säugetieren. (*Arch. f. exp. Path., und Pharm.*, 1937, **187**, pp. 553-564).
79. JENEY (A. von), und SOKORAY (L.). — Beiträge zur Wirkung von Flavinstoffen auf die Tätigkeit des Froschherzen. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1938, **190**, pp. 229-230).
80. JERSILD (T.). — Therapeutic effect of vitamin P in Schonlein-Henoch Purpura. (*The Lancet*, 1938, **1**, pp. 1445-1447).
81. JEUNE et FLATTOT. — Sur l'avitaminose F et sur le signe de l'épistaxis provoquée. A propos d'une observation d'avitaminose complexe. (*Soc. Med. Hop. Lyon*, 1944, 28 nov. [in *La Presse Médicale*, 1945, n° 8, p. 99]).
82. KROGH (A.). — Studies on the capillaremotor mechanism. I The reactions to stimuli and the innervation of the blood vessels in the tongue of the frog. (*J. Physiol.*, London, 1919, **53**, p. 399).
83. KROGH (A.). — The anatomy and physiology of the capillaries. (*Yale university Press*, New-Haven, 1924, 1 vol. in-8° ; 267 p.).
84. KROGH (A.), LANDIS (E. M.), and TURNER (A. H.). — The movement of fluid through the human capillary wall in relation to venous pressure and to the colloid osmotic pressure of the blood. (*Journ. of. clinic. Invest.*, 1932, **11**, p. 63-95).
85. KROGH (A.), REIBERG (P. B.). — Sur l'influence de l'hypophyse sur la tonicité des capillaires. (*C. R. Soc. Biol.*, 1922, **87**, p. 461).
86. KUCHINSKY. — Wichtige neue Arzneimittel. (*Deutsche mediz. Woch.*, 1943, **35-36**, p. 639).
87. LABBÉ (M.) et VIOLE (P. L.). — Métabolisme de l'eau. (Paris, Masson, 1927, 1 vol. in-8°, 256 p.).
88. LAEDERICH (L.). — Sur le traitement des ascites cirrhotiques par le jus de citron. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hop.*, Paris, 1941, **57**, pp. 335-338).
89. LAJOS (S.). — Clinical experience with citrin (Vitamin P). (*Orvosi Hetuap.*, 1938, **82**, pp. 642-643).
90. LAMBIN (P.) et HECKE (W. van). — Action hémostatique de l'acide l-ascorbique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, **129**, p. 536).

91. LANDIS (E. M.), JONAS (L.), ANGEVINE (M.), and ERB (W.). — The passage of fluid and protein through the human capillary wall during venous congestion. (*Jour of clin. Invest.*, 1932, **11**, 2, pp. 717-734).
92. LAPICQUE (L.). — Les poisons (cours de Sorbonne, année 1932-1933).
93. LAPICQUE (L.) et LAPICQUE (M.). — Action de divers poisons musculaires (alcaloïdes) sur l'inhibition du muscle. (*C. R. Soc. Biol.*, 1914, **76**, p. 288).
94. LAVOLLAY (J.). — Prolongation des effets de l'adrénaline sur l'intestin isolé du cobaye en présence de substances polyphénoliques naturelles dérivées de la flavone (Phényl Benzo- γ -Pyrane). (*C. R. Soc. Biol.*, 1941, **135**, p. 1193).
95. LAVOLLAY (J.). — Durée des effets inhibiteurs de l'adrénaline sur l'intestin isolé du cobaye. Sa prolongation par les dérivés hydroxylés de la flavone. Emploi d'un dispositif nouveau pour cette étude. (*C. R. Ac. Sc.*, 1942, **214**, p. 287).
96. LAVOLLAY (J.). — La vitamine P. (*C. R. Soc. Biol.*, 1943, **137**, p. 23).
97. LAVOLLAY (J.). — Activité vitaminique P et résistance capillaire. (*Ann. Pharm. franc.*, 1943, **1**, p. 39).
98. LAVOLLAY (J.). — L'autoxydation des diphénoles en particulier de l'adrénaline. Structure et rôle fonctionnel de la vitamine P. (Paris, Hermann, 1943, 1 vol. in-8°, 137 pages).
99. LAVOLLAY (J.). — Action de la vitamine C sur la résistance capillaire du cobaye (*Soc. Biol.*, 4-11-1944).
100. LAVOLLAY (J.). — Action de l'esculoside et de l'esculétol sur la résistance capillaire. (*Soc. Biol.*, 10-3-1945).
101. LAVOLLAY (J.) et NEUMANN (J.). — Fonction vitaminique P. Action chimique pharmacodynamique et physiologique de substances naturelles inhibant l'autoxydation de l'adrénaline. (*C. R. Ac. Sc.*, 1941, **212**, p. 251).
102. LAVOLLAY (J.) et PARROT (J. L.). — Sur la nature de la vitamine P. Activité de la catéchine (pentahydroxyphényl benzo- γ -pyrane sur la résistance capillaire. (*C. R. Ac. Sc.*, 1942, **215**, p. 496).
103. LAVOLLAY (J.), PARROT (J. L.) et SEVESTRE (J.). — Sur la nature de la vitamine P. L'épicatéchine, substance jusqu'ici la plus active sur la résistance capillaire. (*C. R. Ac. Sc.*, 1943, **217**, p. 540).
104. LAVOLLAY (J.) et SEVESTRE (J.). — Le vin rouge considéré comme aliment riche en vitamine P. (*Académie d'Agriculture*, avril-mai 1944).
105. LAVOLLAY (J.), SEVESTRE (J.) et DUSSY (J.). — Sur la présence de catéchines dans un certain nombre d'espèces végétales alimentaires. (*C. R. Ac. Sc.*, 1944, **218**, p. 82).
106. LAVOLLAY (J.) et VIGNAU (P.). — Sur une méthode d'oxydation de la catéchine en cyanidol. Applications de cette réaction. (*C. R. Ac. Sc.*, 1943, **217**, p. 86).
107. LEBLOND (C. P.). — Recherches histo-chimiques sur la localisation et le cycle de la vitamine C (facteur antiscorbutique) dans l'organisme. (Thèse méd. Paris, 1934, in-8°, 172 p.).
108. LECOQ (R.). — Rôle de la déficience azotée dans la production expérimentale des œdèmes par déséquilibre alimentaire. (*C. R. Soc. Biol.*, 1944, **138**, p. 216).
109. LEVRAT (M.). — Le signe du lacet dans l'hypertension artérielle. (*La Presse Médicale*, 1942, n° 27, p. 353).
110. LEVRAT (M.). — Le signe du lacet dans les lésions viscérales d'origine vasculaire sans hypertension. (*Soc. Méd. Hop. Lyon*, 16-5-1944, in *La Presse Médicale*, 1944, n° 19, p. 296).
111. LEVRAT (M.). — Les variations du signe du lacet au cours de l'hypertension artérielle. (*Soc. Méd. Hop. Lyon*, 16-5-1944, in *La Presse médicale*, 1944, n° 19, p. 296).
112. LEXER (E. W.). — Der Capillär-test für das Vitamin P und seine Auswertung in der Klinik. (*Deutsche. Zs. Chir.*, 1940, **253**, pp. 602-620).

113. LINDER, LUNDGAARD, and VAN SLYKE. — The concentration of the plasma proteins in nephritis. (*Journ. of. exp. Med.*, 1924, **39**, pp. 887-919).
114. LOTTE (A.). — Eléments d'allergographie. (Thèse Méd., Paris, 1941, 1 vol. in-8°; 114 pages+6 hors-texte et 4 dépliantes).
115. LOTZE (H.). — Untersuchungen über das Vitamin P. (*Zeitsch. f. d. Ges. exp. Méd.*, 1938, **102**, pp. 697-727).
116. LUHAN. — Hemiedema in cases of hemiplegia. (*Arch. neurol. Psych.*, 1936, **36**, pp. 42-57).
117. MAGNUS-ALSLEBEN, and HOFFMANN (P.). — Über den Einfluss der nervösen Versorgung auf die vitale Förbarkeit der Muskeln. (*Bioch. Zeit.*, Berlin, 1922, **127**, pp. 103-108).
118. MALMEJAC (J.). — Les réactions vasculaires locales. XIII^e réunion de l'Association des Physiologistes (Marseille 1939. Rapports, pp. 183-338).
119. MARCHALL. — Corrélations sang-vaisseaux. (*La science médicale pratique*, 193, 1^{re} année, pp. 614-623).
120. MARTIN DU PAN (R.) et LOUFTI (M.). — Vitamine C et courbatures. (*Revue médicale de Suisse Romande*, 1943, n° 8, 25 août).
121. MASCHAS (H. B.) et LAVOLLAY (J.). — Les modifications de la perméabilité capillaire et leurs conséquences. Rôle des vitamines P. (*La semaine des Hop. de Paris*, 1944, **12**, pp. 254-257).
122. MAURIAC (P.). — La pathogénie des œdèmes. (Paris, Masson, 1937, 1 vol. 88 pages).
123. MAY (E.), NETTER et TIRET. — Epanchements des séreuses au cours du myxo-œdème. (*Ann. Endocrinol.*, 1943, **4**, pp. 137-150).
124. MAYER (A.). — Sur les points où se fixe temporairement l'eau dans l'organisme. (*C. R. Soc. Biol.*, 1906, **58**, p. 588).
125. MENKIN (V.). — Isolation and properties of factor responsible for increased permeability in inflammation. (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1937, **36**, pp. 164-167).
126. MENGLER (O.). — Die Prüfung der mechanischen Capillarresistenz der Haut bei hämorrhagischen Diathesen. (*Klin. Woch.*, 1930, **9**, pp. 1301-1302).
127. MOLL (T.). — Zur Frage des Vitamin P. (*Klin. Woch.*, 1938, **16**, p. 1653).
128. MORGAGNI (G. B.). — Recherches anatomiques sur le siège et les causes des maladies. 11^e lettre anatome-médicale : De la paralysie. (Paris, 1820, t. I., p. 205).
129. MOURIQUAND (G.). — Avitaminose C (Encycl. medico-chir., **11**).
130. MULLER (O.). — Pathologie des capillaires humains. (*Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, 1941-43, **38**, n° 1, pp. 52-66).
131. NEUWEILER (W.). — Kommt Citron-Vitamin P in der Milch vor? (*Zeitsch. f. vitamin Forsch.*, 1939, **9**, pp. 338-342).
132. OTTO (L.). — Auswendungsbereich und Auswendungsweise des Factor P. (chirin) bei rheumatischen und gichtischen Erkrankungen. (*Med. Welt.*, 1942, 16^e année, n° 49, pp. 1181-1185).
133. PAGNIEZ (P.) et VARAY (A.). — Deux nouvelles vitamines : la vitamine P et la vitamine K. (*La presse Médicale*, 1937, **45**, p. 1486).
134. PARIS (L.). — Action thérapeutique du jus de citron dans un cas de cirrhose ascitique (*Echo. Méd. Nord*, 1942, **13**, p. 575).
135. PARROT (J. L.). — Hypothèse sur la nature des fibres nerveuses qui interviennent dans le reflexe d'axone vaso-dilatateur. (*Soc. Anat. Paris*, 7-5-1942).
136. PARROT (J. L.). — La vitamine F. Recherches physiologiques (*C. R. Soc. Biol.*, 1943, **137**, p. 171).
137. PARROT (J. L.). — Sur le mode d'action des antagonistes de l'histamine. Action du chlorhydrate de la N. diméthyl-amino-éthyl-N benzilanioline (2339 R. P.) sur les effets de l'adrénaline. (*C. R. Soc. Biol.*, 1943, **137**, p. 378).
138. PARROT (J. L.) et LAVOLLAY (J.). — Sur le mode d'activité de la vitamine P. Une nouvelle propriété de l'adrénaline : son activité sur la résistance des capillaires. (*C. R. Ac Sc.*, 1944, **218**, p. 2011).

139. PARROT (J. L.) et LAVOLLAY (J.). — La vitamine P et l'inactivation de l'adrénaline dans l'organisme. Ralentissement de cette inactivation par l'épicatéchine. (*C. R. Soc. Biol.*, 1944, **138**, p. 82).
140. PARROT (J. L.) et GÁLMICHE (P.). — La vitamine P (épicatéchine) et la mesure de la résistance capillaire en clinique. (*Ann. de Biol. clin.*, 1944, 2^e année, n° 7, pp. 161-164).
141. PARROT (J. L.), LAVOLLAY (J.) et GÁLMICHE (P.). — L'action de l'adrénaline sur la résistance des capillaires et son augmentation sous l'influence de la vitamine F (épicatéchine). (*C. R. Soc. Biol.*, 1944, **138**, p. 330).
142. PARROT (J. L.), LAVOLLAY (J.), SEVESTRE (J.) et GÁLMICHE (P.). — Sur la vitamine P. Action de l'épicatéchine sur la résistance des capillaires. (*C. R. Soc. Biol.*, 1944, **138**, p. 179).
143. PECKELHARING (C. A.) et MENSONIDÈS (W. C.). — Influence de l'hyperhémie active sur le courant lymphatique. (*Arch. néerl. des Sc. exactes et nat.*, 1887, **21**, p. 69-102).
144. PERISSON (J.). — Etude clinique et pathogénique des troubles sympathiques dans l'hémiplégie. (Thèse méd. Paris, 1925, 1 vol. in-8°, 215 p.).
145. PETERSEN (W. F.). — The permeability of the skin capillaries in various clinical conditions. (*Arch. of. int. Med.*, 1927, **39**, n°1, pp. 19-44).
146. PETERSEN (W. F.) and LASH (A. F.). — Alterations in the permeability of skin capillaries during pregnancy and puerperium. (*Arch. of int. Méd.*, 1927, **39**, n° 1, pp. 12-18).
147. PETERSEN (W. F.) und JAFFE (R. H.). — Die Bedeutung der Zellpermeabilität für die Pathologie und Therapie. (*Wiener klin. Woch.*, 1924, **37**, pp. 233-236).
148. PETRANYI (J.). — Die Wirkung des K Vitamin auf die Blutungsbereitschaft. (*Deutsche Med. Woch.*, 1943, **69**, pp. 634-635).
149. POINOT. — Eléments anatomocliniques du choc nerveux. (*Ac. Chir.* 21-6-1944, in *La Presse Médicale*, 1944, n° 13, p. 199).
150. POLONOVSKI (M.), LESPAGNOL (A.). — Chimie organique et biologique. Introduction chimique à l'étude de la biologie générale. (Paris, Masson, 1941, 2^e édit., 1 vol. in-8°, 856 pages (cf. page 192)).
151. RANDOIN (L.) et MICHAUX (A.). — Variations au cours du scorbut aigu expérimental des quantités de sodium et de potassium éliminées par les reins et présentes dans le sérum sanguin et le sang total. (*C. R. Ac. Sc.*, 1932, **194**, p. 565).
152. RANVIER (L.). — Recherches expérimentales sur la production de l'œdème (*C. R. Ac. Sc.*, 1869, p. 1326).
153. RAUNERT (M.). — Die blutstillende Wirkung des Citrins (P. Vitamin). (*Zs. f. Urol.*, **32**, 1938, pp. 630-633).
154. ROSKAM (J.). — Purpuras hémorragiques et thrombopénie. (*Le Sang*, 1929, **3**, p. 497-528).
155. ROSKAM (J.). — Le purpura provoqué par hypertension veineuse (signe du brassard). Rapport au XX^e Congrès français de médecine. (Montpellier, 1929, pp. 409-411).
156. RUDEL (J.). — Capillärresistenz und ihre Beziehung zur Menstruation bei der Frau. (*Klin. Woch.*, 1941, **1**, pp. 266-268).
157. RUMPELL und LEEDE. — Hautblutung Scarlach. (*Munch. Med. Woch.*, 1909, **56**, 2, p. 1404 (cité d'après GÖTHLIN)).
158. RUSZNYACK (St.) und BENKE (A.). — Die Vitaminnatur der Flavone. (*Klin. Woch.*, 1941, **51**, pp. 1265-1267).
159. RYGH (O.) und RYGH (A.). — Chemische Untersuchungen über das Antiscorbutische Vitamin. (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1932, **204**, p. 105).
160. SALVIOLI (G.). — Neue Richtungen im Studium der Kapillärgefäße am lebenden Objekt. (*Munch. Med. Woch.*, 1933, **80**, pp. 937-941).
161. SCARBOROUGH (H.). — Vitamin P. (*Bioch. Journ.*, 1939, **33**, pp. 1400-1407).
162. SCHABER (E. F.). — Das Permeabilitätsvitamin P (Citrin Bayer) als neuer Weg in der Ekzembehandlung. (*Munch. Mediz. Woch.*, 1941, **36**, pp. 986-988).

163. SÉE (G.). — Purpura et hémogénie. (*Encycl. médic.-chir.*, **14**).
164. SEVIN (A.). — Activité comparée de différents dérivés polyhydroxylés de la flavone sur la résistance capillaire du cobaye normal et du cobaye scorbutique. (*C. R. Ac. Sc.*, 1943, **216**, p. 505).
165. SEZARY (A.), HOROVITZ (A.) et RIVOIRE. — Purpura rhumatoïde anaphylactique à poussées subintrantes provoquées par l'effort. (*Bull. et Mem. Soc. Méd. Hop. Paris*, 1931, **47**, pp. 760-768).
166. SHELburne (S. A.) and EGLOFF (W. C.). — Experimental Edema. (*Arch. int. Med.*, 1931, **48**, pp. 51-69).
167. SILVA MELLO (A. DA.). — Die Wandresistenz der Blutkapillären. (*Munch. Méd. Woch.*, 1929, **76**, pp. 1717-1718).
168. SOKORAY (L.) and CZIMMER (A. G.). — Die Wirkung von Quercitrin auf den Blutgehalt der Bauchorgane. (*Arch. exp. path. Pharm.*, 1938, **190**, pp. 622-626).
169. SOULIER (J. P.). — La prothrombine et la vitamine K chez l'enfant. (Thèse Méd. Paris, 1944, Bussan édit., 1 vol. in-8°, 184 p.).
170. STARLING (E. H.). — Starling's principles of human physiology, 7th édit. revis. by C. LOVATT-EVANS and H. HARTRIDGE. (London, Churchill, 1936, 1096 p., 554 fig.).
171. STEPHANOPOULO (G. J.). — Œdème et phénomènes paralytiques par déséquilibre alimentaire chez le singe *Macacus Rhesus* en captivité. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1944, **70**, p. 105-113).
172. STRODER (J.). — Zur Kenntniss des Pathophysiologie des Diphthérie toxischen peripheren Kreislaufversagens. (*Klin. Woch.*, 1943, **22**, pp. 465-467).
173. SZENT-GYORGYI (A.). — Methoden zur Herstellung von Citrin. (*Zeitsch. für physiol. Chem.*, 1938, **255**, pp. 126-131).
174. TÊY (A.). — Die normale Kapillarfragilität beim Menschen. Eine neue Method zu ihrer Bestimmung. (*Schw. Mediz. Woch.*, 1941, **71**, pp. 685-689).
175. TINEL (J.). — Le système nerveux végétatif. (Paris, Masson, 1937, 1 vol. in-8° 847 p.).
176. TINEL (J.), UNGAR (G.), GROSSIORD (A.) et PARROT (J. L.). — Recherches sur la production expérimentale de lésions abdominales par excitation des racines postérieures. (*Ann. Anat. path.*, 1937, **14**, n° 3, pp. 213-224).
177. UNGAR (G.). — Effect of ascorbic acid on the survival of traumatised animals. (*Nature*, 1942, **149**, p. 637).
178. UNGAR (G.). — The inhibition of histamine release by a pituitary-adrenat mechanism. (*Jour. of Physiol.*, received 2-5-44).
179. UNGAR (G.). — The effect of trauma on bleeding time and capillary resistance (*J. of Physiol.*, vol. **103**).
180. UNGAR (G.). — Action of drugs on bleeding time. (*J. of Physiol.*, vol. **103**).
181. UNGAR (G.). — Endocrine reaction to tissue injury. (*Nature*, 9-12-1944).
182. VACEK (V.). — Neuere Erkenntnisse über Vitamin P. (*Schw. Med. Woch.*, 1941, n° 7, p. 155).
183. VARAY (A.). — Etude pathogénique des œdèmes des hépatiques. (Thèse Méd. Paris, 1938, Jouve édit., 1 vol. in-8°, 199 p.).
184. WILTSHIRE (M. O. P.). — Influence of tissue amino-acids on the oxydation of adrenalin (*J. of Physiol.*, 1931, **72**, pp. 88-109).
185. YAMAMOTO (J.). — Untersuchungen über den Einfluss der sympatischen Innervation auf die Permeabilität der Gefässe. (*Bioch. Zeits.*, 1924, **145**, pp. 201-224).
186. ZACHO (C. E.). — The influence of ascorbic acid and of citrin on the capillary resistance of ginnea pigs. (*Acta. path. et micr. Scand.*, 1939, **16**, pp. 144-155).
187. ZAHORSKI (W.). — Valeur clinique des recherches sur la résistance et la perméabilité des capillaires sanguins cutanés à l'aide de l'appareil de GORECKI-ZAHORSKI. (*Le sang*, 1940-41, 14^e année, pp. 441-455).
188. ZILVA (S. S.). — Vitamin P. (*Bioch. Journ.*, 1937, **31**, p. 1488).

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	13
PREMIERE PARTIE. — HISTOLOGIE ET PHYSIOLOGIE.	
I. <i>Rappel d'histologie et de physiologie normales</i>	15
II. <i>La résistance capillaire</i>	24
A. Historique	24
B. Méthodes	27
Méthodes par dépression	27
Méthodes par pression	33
C. Variations de la R. C.	36
D. Essai d'interprétation	46
III. <i>La perméabilité capillaire</i>	48
A. Historique	48
B. Exposé physiologique	49
C. Méthodes et techniques	60
D. Conclusions sur les diverses méthodes et mesure de la P. C. ..	66
E. Variations de la P. C.	66
F. Rapports entre F. C. et R. C.	68
DEUXIEME PARTIE. — LA VITAMINE P	69
I. <i>Histoire de la vitamine P</i>	69
II. <i>La vitamine P</i>	79
A. Les corps doués d'activité vitaminique P. autres que l'épicatéchine (citrine, etc.)	79
B. Catéchine et épicatechine	83
Sources	83
Propriétés	85
C. Esculoside et Esculétol	89
D. Généralités	89
1. Nature vitaminique	89
2. Structure chimique et activité vitaminique	90
3. Etude critique sur le mode d'action de la vitamine P	90
4. Vitamine P et autres vitamines	91

TROISIEME PARTIE. — PATHOLOGIE	94
I. <i>Les troubles de la résistance et de la perméabilité capillaire en pathologie humaine</i>	94
A. Les troubles de la résistance capillaire	94
R. C. abaissée	94
R. C. élevée	104
R. C. inchangée	105
B. Les troubles de la perméabilité capillaire	106
1. Conception théorique	106
2. Résultats obtenus par les différents auteurs	108
C. Rapports entre les troubles de la P. C. et ceux de la R. C.	112
II. <i>L'Avitaminose P</i>	113
1. L'Avitaminose P existe-t-elle ?	113
2. L'Avitaminose P chez l'animal	113
3. L'Avitaminose P chez l'homme	113
QUATRIEME PARTIE. — THÉRAPEUTIQUE	116
I. <i>Etude thérapeutique de la Vitamine P</i>	116
A. Le produit employé	116
B. Indications	117
C. Résultats	119
II. <i>Observations</i>	121
A. Succès	121
B. Echecs.	129
CONCLUSIONS	133
BIBLIOGRAPHIE	135